

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **05-294970**

(43)Date of publication of application : **09.11.1993**

(51)Int.CI.

C07D477/00

A61K 31/40

C07D207/12

(21)Application number : **04-221767**

(71)Applicant : **SHIONOGI & CO LTD**

(22)Date of filing : **20.08.1992**

(72)Inventor : **NISHITANI YASUHIRO
IRIE TADASHI
NISHINO YUTAKA**

(30)Priority

Priority number : **03207972**

Priority date : **20.08.1991**

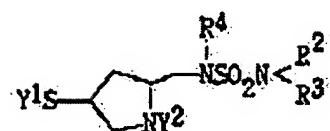
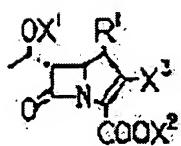
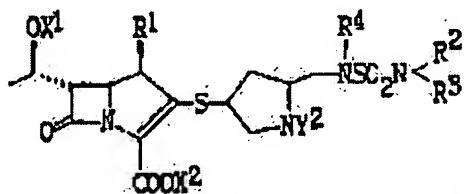
Priority country : **JP**

04 35366

21.02.1992

JP

(54) PYRROLIDYLTHIOCARBAPENEM DERIVATIVE



(57)Abstract:

PURPOSE: To provide the subject new compound having a broad antibacterial spectrum, thus useful as an antibacterial agent for gram-positive and gram-negative bacteria.

CONSTITUTION: The objective compound of formula I [R1 is H or lower alkyl; R2-R4 are each H, (substituted) lower alkyl, amino-protecting group, etc.; X1 is H or OH-protecting group; X2 is H, carboxyl-protecting group, ammonio, or

alkali(alkaline earth) metal; Y2 is H or amino-protecting group], e.g. (1R,5S,6 S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-2-[(3S,5S)-5-sulfamoylaminomethyl-1-pyrrolidine-3-yl]thiomethyl-1-methyl-1-carba-2-penem-3-carboxylic acid.

The compound of the formula I can be obtained by reacting a carbapenem derivative of formula II (X3 is eliminable group) with a pyrrolidine derivative of formula III (Y1 is H or mercapto-protecting group) followed by, as necessary,

deprotection.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 01.03.1994

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 2542773

[Date of registration] 25.07.1996

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-294970

(43)公開日 平成5年(1993)11月9日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 D 477/00				
A 61 K 31/40	ADZ	7252-4C		
C 07 D 207/12		7019-4C		
		7019-4C	C 07 D 487/04	1 3 4

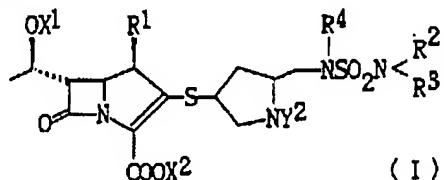
審査請求 未請求 請求項の数 6 (全 42 頁)

(21)出願番号	特願平4-221767	(71)出願人	000001926 塩野義製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号
(22)出願日	平成4年(1992)8月20日	(72)発明者	西谷 康宏 大阪府和泉市青葉台49-16
(31)優先権主張番号	特願平3-207972	(72)発明者	入江 忠司 大阪府吹田市桃山台1-1 C-13-201
(32)優先日	平3(1991)8月20日	(72)発明者	西野 豊 大阪府寝屋川市中神田町5-2
(33)優先権主張国	日本 (JP)	(74)代理人	弁理士 山本 秀策
(31)優先権主張番号	特願平4-35366		
(32)優先日	平4(1992)2月21日		
(33)優先権主張国	日本 (JP)		

(54)【発明の名称】 ピロリジルチオカルバペネム誘導体

(57)【要約】 (修正有)

【構成】式Iのピロリジルチオカルバペネム誘導体、その製造方法及び該カルバペネム誘導体を有効成分とする抗菌剤。



(式中、R¹は水素または低級アルキルであり；R²、R³およびR⁴は水素、(置換)低級アルキル、またはアミノ基の保護基であり、もしくはR²とR³とが窒素原子と共に飽和もしくは不飽和の環式基をまたはR²あるいはR³とR⁴とが窒素原子2個と硫黄原子1個と共に飽和もしくは不飽和の環式基を形成し；X¹は水素、または水酸基の保護基であり；X²は水素、カルボキシ基の保護基、アンモニオ基、アルカリ金属、またはアルカリ土類金属であり；Y²は水素、またはアミノ基の保護基である)。

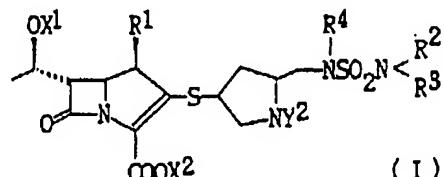
【効果】この化合物は広い抗菌スペクトルを有する。その抗菌効果を、既知のカルバペネム誘導体であるメロペネムおよびイミペネムを比較すると、一般に、グラム陽性菌に対してはメロペネムより強力であり、グラム陰性菌に対してはイミペネムより強力である。

11

【特許請求の範囲】

【請求項1】式Iで表されるピロリジルチオカルバペナム誘導体：

〔化1〕

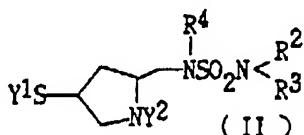


1

(式中、 R^1 は水素または低級アルキルであり、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立して、水素、置換されていてもよい低級アルキル、またはアミノ基の保護基であり、もしくは R^2 と R^3 とが窒素原子と共に飽和もしくは不飽和の環式基を形成するか、または R^2 あるいは R^3 と R^4 とが窒素原子 2 個と硫黄原子 1 個と共に飽和もしくは不飽和の環式基を形成し、該環式基はそれぞれ、さらに酸素、硫黄および窒素原子でなる群から選択される少なくとも一種を有していてもよく、該環式基はそれぞれ置換されていてもよく、 X^1 は水素、または水酸基の保護基であり、 X^2 は水素、カルボキシ基の保護基、アンモニオ基、アルカリ金属、またはアルカリ土類金属であり、そして、 Y^2 は水素、またはアミノ基の保護基である)。

【請求項2】 式IIで表されるピロリジン誘導体：

[化2]



)

(式中、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立して、水素、置換されていてもよい低級アルキル、またはアミノ基の保護基であり、もしくは R^2 と R^3 とが窒素原子と共に飽和もしくは不飽和の環式基を形成するか、または R^2 あるいは R^3 と R^4 とが窒素原子2個と硫黄原子1個と共に飽和もしくは不飽和の環式基を形成し、該環式基はそれぞれ、さらに酸素、硫黄および窒素原子でなる群から選択される少なくとも一種を有していてもよく、該環式基はそれぞれ置換されていてもよく、 Y^1 は水素、またはメルカプト基の保護基であり、そして、 Y^2 は水素、またはアミノ基の保護基である)。

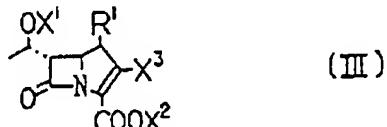
【請求項3】4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸誘導体の4位の水酸基をメルカブト基に変換する工程；2位のカルボキシ基をヒドロキシメチル基に変換する工程；該ヒドロキシメチル基の水酸基をアミノ基またはスルファモイル基に変換する工程；および該アミノ基をスルファモイル化する工程；を包含する、式IIで表されるピロリジン誘導体の製造方法：

[453]

10 あるいはR³とR⁴とが窒素原子2個と硫黄原子1個と共に飽和もしくは不飽和の環式基を形成し、該環式基はそれぞれ、さらに酸素、硫黄および窒素原子でなる群から選択される少なくとも一種を有していてもよく、該環式基はそれぞれ置換されていてもよく、Y¹は水素、またはメルカプト基の保護基であり、そして、Y²は水素、またはアミノ基の保護基である)。

【請求項4】式IIIで表されるカルバペネム誘導体に、
請求項2のピロリジン誘導体を反応させ、必要に応じて
脱保護させることにより、請求項1のピロリジルチオカ
20 ルバペネム誘導体を得る工程、を包含するピロリジルチ
オカルバペネム誘導体の製造方法：

【化4】



(式中、R¹は水素または低級アルキルであり、X¹は水素、または水酸基の保護基であり、X²は水素、カルボキシ基の保護基、アンモニオ基、アルカリ金属、またはアルカリ土類金属であり、そしてX³は脱離基である)。

【請求項5】 請求項1のピロリジルチオカルバペネム誘導体を有効成分とする抗菌剤。

【請求項6】 請求項1に記載のピロリジルチオカルバペネム誘導体と接触させる、該誘導体に感受性の細菌の殺菌法。

【発明の詳細な説明】

(0 0 0 1)

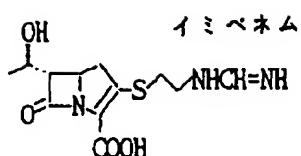
40 【産業上の利用分野】 本発明は広範囲の抗菌スペクトルを有する新規ピロリジルチオカルバペネム誘導体、該カルバペネム誘導体を含有する抗菌剤、該カルバペネム誘導体を製造するための中間体となる新規ピロリジン誘導体、および該ピロリジルチオカルバペネム誘導体およびピロリジン誘導体を製造する方法に関する。

[0 0 0 2]

【従来の技術】 β -ラクタム系抗生物質の一種であるカルバペネム類としては各種の化合物が知られている。例えば、下式に示すイミペネム、メロペネム、メシレート、ウレアなどが知られている。

3

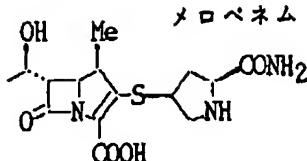
【0003】



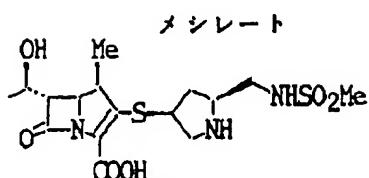
イミペネム

4

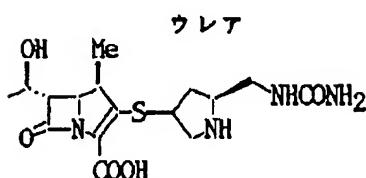
* * 【化5】



メロペネム



メシレート



ウレア

【0004】これらの化合物は広範囲の抗菌スペクトルを有し、グラム陽性菌およびグラム陰性菌のいずれにも効果がある。しかし、さらに広い抗菌スペクトルを有し、抗菌力の強いカルバペネム誘導体の開発が望まれている。

【0005】

【発明の目的】本発明の目的は、抗菌力が強く広範囲の抗菌スペクトルを有する新規カルバペネム誘導体および該カルバペネム誘導体を製造する方法を提供することである。本発明の他の目的は、上記カルバペネム誘導体を製造するための中間体となる新規ピロリジン誘導体および該ピロリジン誘導体を製造する方法を提供することである。本発明のさらに他の目的は、上記カルバペネム誘導体を含有する抗菌剤を提供することである。

【0006】

【発明の構成】本明細書における略号の意義を次に示す。

【0007】Ac: アセチル

Alz: アリルオキシカルボニル

Boc: t-ブロキシカルボニル

Et: エチル

Ft: フタリル

Me: メチル

Ms: メタンスルホニル

NPrC: 保護アミノ基

Ph: フェニル

PMB: p-メトキシベンジル

Pmz: p-メトキシベンジルオキシカルボニル

PNB: p-ニトロベンジル

Pnz: p-ニトロベンジルオキシカルボニル

Tr: トリチル

Ts: p-トルエンスルホニル

本明細書において、各基の好適な範囲は次の通りである。

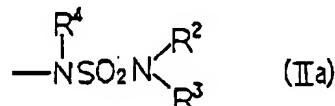
【0008】「低級アルキル」としては、メチル、エチル、n-ブロピル、iso-ブロピル、n-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどがある。この低級ア

ルキルの炭素数は、好ましくは1~4である。最も好ましい低級アルキルは、メチルまたはエチルである。“置換されている低級アルキル”の置換基としては、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アシルアミノ、低級アルキルアミノ、カルバモイル、低級アルキルカルバモイル、カルバモイルオキシ、低級アルキルカルバモイルオキシ、シアノなどが挙げられる。上記「アミノ基の保護基」または「水酸基の保護基」としては、低級アルコキシカルボニル基、低級アルケニルオキシカルボニル基、ハロゲノアルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、トリアルキルシリル基、ジアソ基などがある。上記低級アルコキシカルボニル基としては、t-ブチルオキシカルボニルなどが；低級アルケニルオキシカルボニル基としては、アリルオキシカルボニルなどが；ハロゲノアルコキシカルボニル基としては、2-ヨウ化エチルオキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニルなどが；アラルキルオキシカルボニル基としては、ベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、o-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニルなどが；トリアルキルシリル基としては、トリメチルシリル、トリエチルシリル、t-ブチルジメチルシリルなどがある。

【0009】

【化6】

40



(IIa)

【0010】で示される基IIaの定義において、R²とR³とで窒素原子と共に形成される飽和もしくは不飽和の環式基としては、場合によってはさらに1個以上の窒素、硫黄、および／または酸素原子を含む飽和もしくは不飽和の3員環から8員環の残基があり、好ましくは5員または6員複素單環基の残基である。それには、例えばピロリジン-1-イル、ピロール-1-イル、イミダゾール-1-イル、ピラゾ

リジン-1-イル、ピラゾール-1-イル、ピペリジン、ジヒドロもしくはテトラヒドロピリジン-1-イル、ピペラリジン、4位に置換基を有していてもよいピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノなどの基が挙げられ、これらの基は、次のような基の1個もしくはそれ以上、好ましくは1個または2個により置換されていてもよい。例えば、アミノ、保護されたアミノ、カルバモイル、低級アルキル、水酸基、保護された水酸基、低級アルコキシ、オキソ、低級アルキルスルホニル、ヒドロキシ低級アルキル、カルバモイル低級アルキル、低級アルコキシカルボニル、ニトリルなどにより置換されていてもよい。さらにまた該環式基がイミダゾリジン-1-イル、ピラゾリジン-1-イルまたはピペラジン-1-イルなどの基である場合には、そのイミノ部分は常用のイミノ保護基によって保護されていてもよい。

【0011】上記基IIaの定義において、R²およびR⁴、またはR³およびR⁴で形成される飽和もしくは不飽和の環式基としては、窒素原子2個から3個および硫黄原子1個を含み、場合によってはさらに酸素原子などの異原子を含む飽和もしくは不飽和の5員環から7員環の残基があり、好ましくは5員から6員の複素单環基の残基である。この残基は場合によっては低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、アシルオキシ、ヒドロキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、アシルアミノ、オキソなどの置換基や不飽和結合を有していてもよい。それには、例えば、1, 1-ジオキソチアジアジニル、1, 1-ジオキソジヒドロチアジアジニル、1, 1, 3-トリフォキソジヒドロチアジアジニル、1, 1-ジオキソチアジアゾリジニル、1, 1-ジオキソチアジアゾリニル、1, 1, 3-トリフォキソチアジアゾリニルなどの基が挙げられる。

【0012】「カルボキシ基の保護基」としては、反応用カルボキシ保護基および医薬用カルボキシ保護基などがある。

【0013】反応用カルボキシ保護基にはペニシリン、セファロスボリン化学の分野で分子中の他の部分に不都合な変化を起こすことなく着脱可能のものとして周知のカルボキシ保護基が含まれる。代表例にはエステル形成基である炭素数1~8のアルキル（メチル、メトキシメチル、エチル、エトキシメチル、ヨードエチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、エトキシエチル、メチルチオエチル、メタンスルホニルエチル、トリクロロエチル、t-ブチルなど）、炭素数3~8のアルケニル（プロペニル、アリル、イソブレニル、ヘキセニル、フェニルプロペニル、ジメチルヘキセニルなど）、炭素数7~19のアラルキル（ベンジル、メチルベンジル、ジメチルベンジル、メトキシベンジル、エトキシベンジル、ニトロベンジル、アミノベンジル、ジフェニルメチル、フェニルエチル、トリチル、ジ-t-ブチルヒ

ドロキシベンジル、フタリジル、フェナシルなど）、炭素数6~12のアリール（フェニル、トルイル、ジイソプロピルフェニル、キシリル、トリクロロフェニル、ベンタクロロフェニル、インダニルなど）、炭素数1~12のアミノ基（アセトンオキシム、アセトフェノンオキシム、アセトアルドキシム、N-ヒドロキシコハク酸イミド、N-ヒドロキシタルイミドなどとエステルを形成する基）、炭素数3~12の炭化水素化シリル（トリメチルシリル、ジメチルメトキシシリル、t-ブチルジメチルシリルなど）、炭素数3~12の炭化水素化スタニル（トリメチルスタニルなど）などがある。この保護基部分は後述するような各種置換基を有していてもよい。このカルボキシ保護基は最終目的物までに脱離させるので、保護の目的を達する限り、その構造は必ずしも重要ではなく、広範囲な均等基（アミド、炭酸またはカルボン酸との酸無水物など）も利用できる。

【0014】医薬用カルボキシ保護基には、ペニシリン、セファロスボリン化学の分野で薬理学的活性エステル基として周知のカルボキシ保護基が含まれる。代表例には、炭素数2~15の1-酸素置換アルキル（直鎖、分枝、環状または部分環状のアルカノイルオキシアルキル（アセトキシメチル、アセトキシエチル、プロピオニルオキシメチル、ビパロイルオキシメチル、ビパロイルオキシエチル、シクロヘキサンアセトキシエチル、シクロヘキサンカルボニルオキシシクロヘキシルメチルなど）、炭素数3~15のアルコキシカルボニルオキシアルキル（エトキシカルボニルオキシエチル、イソプロポキシカルボニルオキシエチル、イソプロポキシカルボニルオキシプロピル、t-ブトキシカルボニルオキシエチル、イソペンチルオキシカルボニルオキシプロピル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシエチル、シクロヘキシルメトキシカルボニルオキシエチル、ボルニルオキシカルボニルオキシイソプロピルなど）、炭素数2~8のアルコキシアルキル（メトキシメチル、メトキシエチルなど）、炭素数4~8の2-オキサシクロアルキル（テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニルなど）、炭素数8~12の置換アラルキル（フェナシル、フタリジルなど）、炭素数6~12のアリール（フェニル、キシリル、インダニルなど）、炭素数2~12のアルケニル（アリル、イソブレニル、2-オキソ-1, 3-ジオキソール-1-イルメチルなど）などがある。

【0015】上記保護基部分はさらに各種置換基を有していてもよい。

【0016】「アルカリ金属」としては、リチウム、ナトリウム、カリウムなどが挙げられ、好ましくは、ナトリウム、またはカリウムであり、「アルカリ土類金属」としては、マグネシウム、カルシウムなどがある。

【0017】「メルカブト基の保護基」としては、アシル基、アリール置換低級アルキル基（例えば、ベンジ

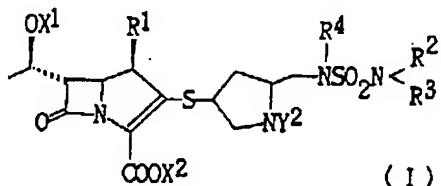
ル、フェネチル、トリチル、ベンズヒドリル)などがある。

【0018】「脱離基」としては、水酸基の反応性エステル、たとえば、置換もしくは無置換のアリールスルホン酸エステル、低級アルカンスルホン酸エステル、ハロゲノ低級アルカンスルホン酸エステル、ジアルキルリン酸エステル、ジアリールリン酸エステル、ハロゲン化合物などがある。特に、上記アリールスルホン酸エステルとしては、ベンゼンスルホン酸エステル、p-トルエンスルホン酸エステル、p-ニトロベンゼンスルホン酸エステル、p-ブロモベンゼンスルホン酸エステルなどがあり；低級アルカンスルホン酸エステルとしては、メタンスルホン酸エステル、エタンスルホン酸エステルなどがあり；ハロゲノ低級アルカンスルホン酸エステルとしては、トリフルオロメタンスルホン酸エステルなどがあり；ジアルキルリン酸エステルとしては、ジエチルリン酸エステルなどがあり；ジアリールリン酸エステルとしてはジフェニルリン酸エステルなどがあり；ハロゲン化合物としては、塩素、臭素、ヨウ素化物などがある。アルキルスルフィニル基としては、メチルスルフィニルなど；アリールスルフィニル基としては、フェニルスルフィニルなど；アルキルスルホニルとしては、メチルスルホニルなど；アリールスルホニルとしては、p-トルエンスルホニルなどがある。

【0019】本発明のビロリジルチオカルバペネム誘導体は、次式(I)で示される：

【0020】

【化7】



【0021】(式中、R¹は水素または低級アルキルであり、R²、R³およびR⁴はそれぞれ独立して、水素、置換されていてもよい低級アルキル、またはアミノ基の保護基であり、好ましくはR⁴は水素であり、もしくはR²とR³とが窒素原子と共に飽和もしくは不飽和の環式基を形成するか、またはR²あるいはR³とR⁴とが窒素原子2個と硫黄原子1個と共に飽和もしくは不飽和の環式基を形成し、該環式基はそれぞれ、さらに酸素、硫黄および窒素原子でなる群から選択される少なくとも一種を有していてもよく、該環式基はそれぞれ置換されていてもよく、X¹は水素、または水酸基の保護基であり、X²は水素、カルボキシ基の保護基、アンモニオ基、アルカリ金属、またはアルカリ土類金属であり、そして、Y²は水素、またはアミノ基の保護基である)。

【0022】好適な実施態様においては、上記R¹はメチルである。

【0023】他の好適な実施態様においては、上記R⁴は水素である。

【0024】他の好適な実施態様においては、上記X¹およびY²は水素であり、X²は水素またはアルカリ金属である。

【0025】他の好適な実施態様においては、上記R²およびR³は水素であるか；R²はメチルであり、R³は水素であるか；R²およびR³は両方ともメチルであるか；もしくはR²は2-ヒドロキシエチルであり、R³は水素である。

【0026】他の好適な実施態様においては、上記R³は水素であり、そして上記R²とR⁴とは結合して-CH₂-CH₂-を形成する。

【0027】他の好適な実施態様においては、上記R³は水素であり、そして上記R²とR⁴とは結合して-CH₂-CH₂-CH₂-を形成する。

【0028】他の好適な実施態様においては、R²、R³、R⁴およびY²は、t-ブチルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、およびジアゾでなる群から選択される少なくとも一種である。

【0029】他の好適な実施態様においては、X¹は、水素、トリメチルシリル、トリエチルシリル、およびt-ブロキシジメチルシリルでなる群から選択される。

【0030】他の好適な実施態様においては、X²は、水素、ナトリウム、カリウム、t-ブチル、アリル、p-ニトロベンジル、p-メトキシベンジルおよびジフェニルメチルでなる群から選択される。

【0031】好適な実施態様においては、上記式(I)のビロリジン環は、(3S, 5S)の配置を有する。

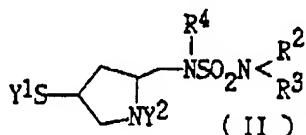
【0032】上記ビロリジルチオカルバペネム誘導体Iが遊離の、-COOH、アミノ基、イミノ基、またはアミノ基を有する場合には、該カルバペネム誘導体は、その医薬として受容される塩または合成用、保存用の塩をも包含する。このビロリジルチオカルバペネム誘導体を合成するための中間体化合物(例えば、式IIで示されるビロリジン誘導体)についても同様である。上記医薬として受容される塩としては、例えば、次に示す、塩基との塩、酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩、分子間もしくは分子内四級塩などがある。塩基との塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、ジベンジルアミン塩などの有機アミン塩がある。酸との塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、磷酸塩などの無機酸付加塩；ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石

酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩などの有機酸付加塩がある。アミノ酸との塩としては、アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩がある。

【0033】本発明のピロリジルチオカルバペネム誘導体(I)は、例えば、4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸またはその誘導体を出発物質として次式に示されるピロリジン誘導体IIを得、

【0034】

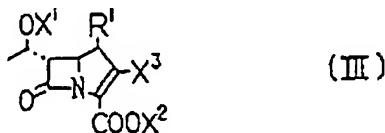
【化8】



【0035】(式中、R²、R³およびR⁴はそれぞれ独立して、水素、置換されていてもよい低級アルキル、またはアミノ基の保護基であり、好ましくはR⁴は水素であり、もしくはR²とR³とが窒素原子と共に飽和もしくは不飽和の環式基を形成するか、またはR²あるいはR³とR⁴とが窒素原子2個と硫黄原子1個と共に飽和もしくは不飽和の環式基を形成し、該環式基はそれぞれ、さらに酸素、硫黄および窒素原子でなる群から選択される少なくとも一種を有していてもよく、該環式基はそれぞれ置換されていてもよく、Y¹は水素、またはメルカブト基の保護基であり、そして、Y²は水素、またはアミノ基の保護基である)、次いで、これを次式IIIで示されるカルバペネム誘導体と反応させ、必要に応じて生成物を周知の方法により脱保護することにより得られる:

【0036】

【化9】



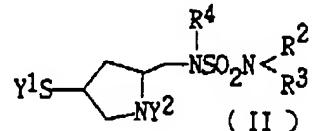
【0037】(式中、R¹は水素または低級アルキルであり、X¹は水素、または水酸基の保護基であり、X²は

水素、カルボキシ基の保護基、アンモニオ基、アルカリ金属、またはアルカリ土類金属であり、そしてX³は脱離基である)。

【0038】本発明はまた、次式IIで示されるピロリジン誘導体を包含する:

【0039】

【化10】



【0040】(式中、R²、R³およびR⁴はそれぞれ独立して、水素、置換されていてもよい低級アルキル、またはアミノ基の保護基であり、好ましくはR⁴は水素であり、もしくはR²とR³とが窒素原子と共に飽和もしくは不飽和の環式基を形成するか、またはR²あるいはR³とR⁴とが窒素原子2個と硫黄原子1個と共に飽和もしくは不飽和の環式基を形成し、該環式基はそれぞれ、さらに酸素、硫黄および窒素原子でなる群から選択される少なくとも一種を有していてもよく、該環式基はそれぞれ置換されていてもよく、Y¹は水素、またはメルカブト基の保護基であり、そして、Y²は水素、またはアミノ基の保護基である)。

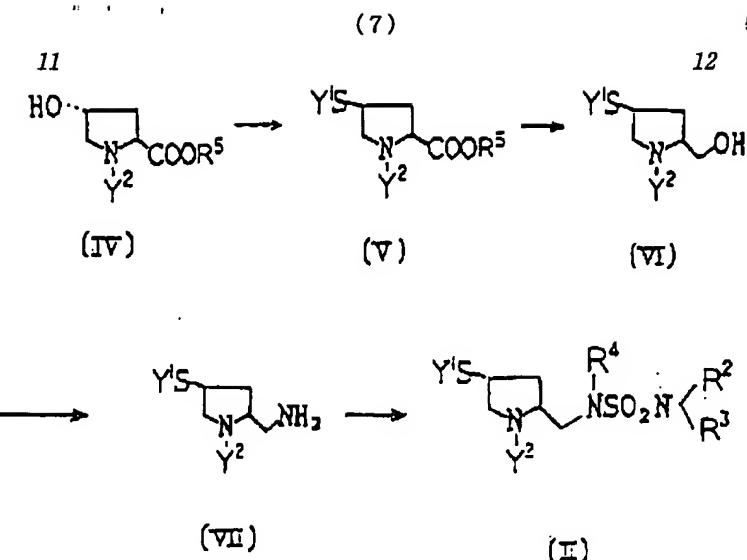
【0041】上記ピロリジン誘導体IIは、4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸誘導体の4位の水酸基をメルカブト基に変換する工程；2位のカルボキシ基をヒドロキシメチル基に変換する工程；該ヒドロキシメチル基の水酸基を直接スルファミド化するか、アミノ基に変換後スルファモイル化する方法などによるスルファモイル化する工程；および必要ならば保護基Y¹の離脱を行う工程；を包含する工程により調製される。これら各工程の順序は適宜入れ換えることができる。

【0042】(ピロリジン誘導体の合成)ピロリジン誘導体IIの合成法は特に限定されないが、例えば、次に示す方法により合成が行われる。

【0043】(レート1)

【0044】

【化11】



【0045】上記スキームにおいて、 R^2 、 R^3 および R^4 は式Iで定義されたのと同様であり、 R^5 は低級アルキルなど、カルボキシ基とエステルを形成する基である。 Y^1 および Y^2 は式IおよびIIで定義したのと同様であるが、反応ルートの中間においてはそれぞれメルカブト基の保護基およびアミノ基の保護基を示す。

【0046】この方法においては、例えば、まず4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸誘導体IVを準備する。この化合物IVの4位の水酸基にメシリル基などを導入し、次いでトリチルチオ化などにより保護されたメルカブト基を4位に導入すると、化合物Vが得られる。次いで、2位のカルボン酸エステル基をメチロール化（還元）することにより、化合物VIが得られる。この化合物VIをアジ化し、次いでアミノ化することにより、あるいは、フタルイミド化し、脱フタリル化することにより、*

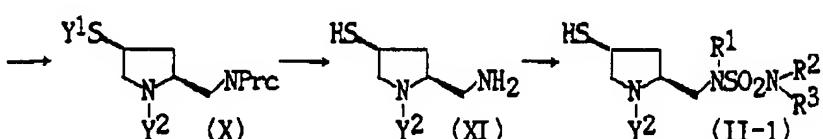
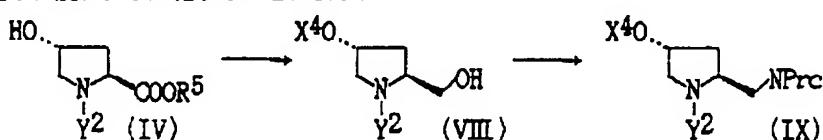
*化合物VIの水酸基の位置にアミノ基が導入される（化合物VII）。次いで、これをスルファモイル化することにより、化合物IIが得られる。

【0047】さらに、このルート1の方法を種々に変更することも可能である。例えば、化合物IVの4位に保護されたメルカブト基を導入した後に、メチロール化（カルボン酸エステル基の還元）を行い、次いで、スルファミド化することにより、化合物IIが得られる。あるいは、化合物IVをメチロール化した後に保護されたメルカブト基を導入し、次いで、スルファミド化することにより、化合物IIが得られる。

【0048】[ルート2]

【0049】

【化12】



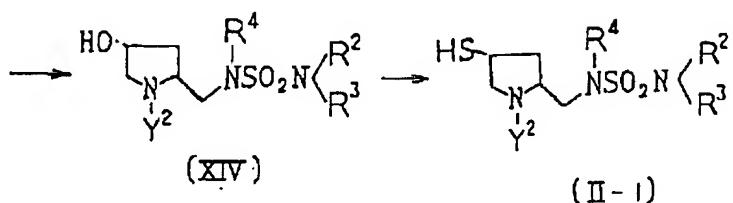
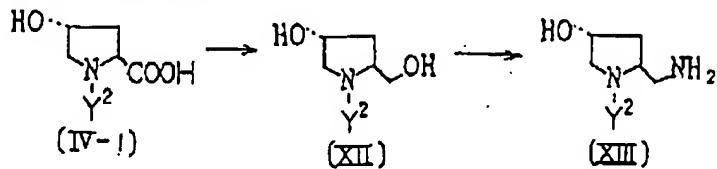
【0050】上記スキームにおいて、 R^2 、 R^3 および R^4 は式Iで定義されたのと同様であり、 R^5 は低級アルキルなど、カルボキシ基とエステルを形成する基である。 Y^1 および Y^2 は式IおよびIIで定義したのと同様であるが、反応ルートの中間においてはそれぞれメルカブト基の保護基およびアミノ基の保護基を示す。 X^4 は、水酸基を活性化する基を示す。

【0051】この方法においては、例えば、まず、4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸誘導体IVの4位の水酸基にメシリル基など（ X^4 で示される）を導入して

活性化し、次いで、2位のカルボン酸エステル基を、ルート1の場合と同様にヒドロキシメチル化することにより化合物VIIIが得られる。次に、ヒドロキシメチル基の水酸基の位置に、フタルイミド化などの方法により保護されたアミノ基を導入する（化合物IX）。保護されたアミノ基の導入に際しては、化合物VIIIの水酸基に脱離基を導入して反応性を高めることも有効な手段である。次いで、4位にチオ酢酸塩などにより保護されたメルカブト基（ $Y^1 S$ で示される）を導入し（化合物X）、次いで脱保護化することにより化合物XIが得られる。これを

スルファモイル化することにより、化合物II-1（化合物IIのピロリジン環の2位がSHである化合物）が得られる。

【0052】さらに、このルート2の方法を種々に改変することも可能である。例えば、化合物VIIIの4位に保護されたメルカブト基を導入し、これをスルファモイル*



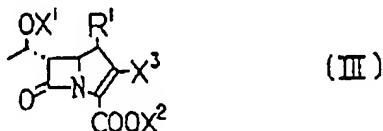
【0055】上記スキームにおいて、R²、R³およびR⁴は式Iで定義したのと同様である。Y²は式Iで定義したのと同様であるが、反応ルートの中間においてはアミノ基の保護基を示す。

【0056】この方法においては、例えばまず、ピロリジン環の窒素が保護された、4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸IV-1にクロロギ酸エステルなどを反応させ、次いで還元して2位のカルボキシ基をヒドロキシメチル基に変換する。次いで、このヒドロキシメチル基の水酸基を反応性エステルとし、保護されたアミノ基を導入した後、脱保護することにより化合物XIIIが得られる。これをスルファモイル化し（化合物XIV）、次いで4位の水酸基の位置に保護されたメルカブト基を導入し、これを脱保護することにより化合物II-1が得られる。

【0057】（ピロリジルチオカルバペネム誘導体の合成）上記ピロリジン誘導体は、ピロリジン環の4位を必要に応じて脱保護することによりSH基とされる。次いで、次式IIIで示されるカルバペネム誘導体と反応させることにより、本発明のピロリジルチオカルバペネム誘導体Iが得られる。

【0058】

【化14】



*化し、次いで脱保護することにより、化合物II-1が得られる。

【0053】（ルート3）

【0054】

【化13】

【0059】（式中、R¹は水素または低級アルキルであり、X¹は水素、または水酸基の保護基であり、X²は水素、カルボキシ基、アノニオ基、アルカリ金属、またはアルカリ土類金属の保護基であり、そしてX³は水酸基の反応性エステル、アルキルスルフィニル基またはアリールスルフィニル基である）。

【0060】化合物Iは、必要に応じて脱保護され、フリーハカルボキシ基、水酸基、および/またはアミノ基を有する化合物とされる。

【0061】（ピロリジルチオカルバペネム誘導体を含有する抗菌剤）本発明のピロリジルチオカルバペネム誘導体（その医薬として受容される塩を含む）を含有する組成物は抗菌剤として投与される。投与形態は、経口または、非経口投与である。投与の形態としては、注射剤（静脈注射、筋肉注射、点滴、皮下注射用アンプル剤、バイアル剤、液剤、懸濁剤など）、外用剤、局所投与剤（点耳剤、点鼻剤、点眼剤、軟膏剤、乳剤、スプレー剤、坐剤など）、経口投与剤などがある。注射による投与、経皮、経粘膜投与などが好適である。上記製剤は、ピロリジルチオカルバペネム誘導体を0.01重量%以上の割合で含有し、投与形態に応じて適当な賦形剤、助剤、安定剤、浸潤剤、乳化剤、その他の添加剤などを含有する。それらは製剤学的、薬理学的に利用可能で、ピロリジルチオカルバペネム誘導体に対しても影響を与えない物質であることが必要である。例えば、経口用の製剤には乳糖、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、白土、シュークロース、コンスター、タルク、ゼラチン、寒天、ベクチン、落花生油、オリーブ油、カカ

オ脂、エチレングリコール、酒石酸、クエン酸、フマル酸などが含有される。非経口用の製剤には、溶剤（アルコール、緩衝剤、オレイン酸メチル、水など）、緩衝剤、分散剤、溶解補助剤、安定化剤（p-ヒドロキシ安息香酸メチルまたはp-ヒドロキシ安息香酸エチル、ソルビン酸など）、吸収促進剤（グリセリンのモノまたはジオクタン酸エステル）、抗酸化剤、芳香剤、鎮痛剤、懸濁剤、副作用抑制剤、作用増強物質（吸収排泄調節剤、酵素分解防止剤、β-ラクタマース阻害剤、他種抗菌剤など）などが含有される。

【0062】本発明のピロリジルチオカルバペネム誘導体の投与量は患者の年齢、疾患の種類および状態、使用する化合物の種類などによって異なる。一般的には、患者に1日当たり1mg／個体（外用）と約4000mg／個体（静注）との間の量であり、必要に応じてそれ以上の量も投与され得る。本発明の化合物は感染症の治療のために、1回投与量が例えば、1mg（外用）では1日数回、1000mg（静注）では、1日2～4回程度投与される。

【0063】

【作用】

（ピロリジルチオカルバペネム誘導体の特徴）本発明のピロリジルチオカルバペネム誘導体の抗菌剤としての性質を、公知化合物（イミペネム、メロペネム、メシレート、およびウレア）と比較して、次に示す。

【0064】（1）抗菌作用

最小細菌発育阻止濃度および細菌感染症発症予防効果を、メロペネム（特開昭60-233076）およびイミペネム（特開昭55-9090）とそれぞれ比較すると、一般にグラム陽性菌にはメロペネムより強く、グラム陰性菌にはイミペネムより強い。グラム陰性菌の1種である綠膿菌に対してはイミペネム、メロペネムおよび対応するメシレート（特開昭63-179876）に比べてそれぞれ同等または2倍の抗菌力を示す。メロペネムに対応するウレア（特開昭62-155279）に比較すると、グラム陽性菌には同等または2倍、グラム陰性菌には2倍、綠膿菌には2倍から8倍強い抗菌力を示す。

【0065】（2）ウサギ腎毒性試験

体重1kg当たり250mgを投与したところ、毒性を示さなかった。メロペネムも同様である。これに対し、イミペネム（150mg/kg）では尿に糖および蛋白が認められ、かつ解剖所見によると腎臓の白色微細顆粒状変化が認められるなど、中等度の腎臓毒性を示した。

【0066】

（3）マウス腎デヒドロペチダーゼ-1による分解速度

本発明のピロリジルチオカルバペネム誘導体の分解速度は、イミペネムの76%、メロペネムの40%であり、安定であることがわかる。

【0067】（4）水に対する溶解性

水に対する溶解度は遊離酸で10%以上である。従つて、静脈注射投与が可能である。これに対して、イミペネムおよびメロペネムは、溶解度が約2%であり、点滴による投与が必要である。

【0068】（5）体内動態

カニクイザル静注（10mg/kg）では半減期1.1時間、尿からの回収率は62.2%、血液内濃度積分値は24.9μg·hr/mlであった。これをメロペネムの場合と比べると、半減期は1.44倍、尿からの回収率は1.36倍、血液内濃度積分値は1.44倍に達する。イミペネムと比べると、半減期は1.87倍、尿から回収率は1.93倍、血液内濃度積分値は1.87倍に達する。

【0069】マウス静注（20mg/kg）では尿からの回収率は36.3%、血液内濃度積分値は12.1μg·hr/mlであった。これをメロペネムと比べると、尿からの回収率は2.18倍、血液内濃度積分値は2.32倍であった。イミペネムと比較すると、尿からの回収率は1.15倍、血液内濃度積分値は1.37倍であり、メロペネムに対応するメシレートと比較すると尿中回収率は1.48倍であった。

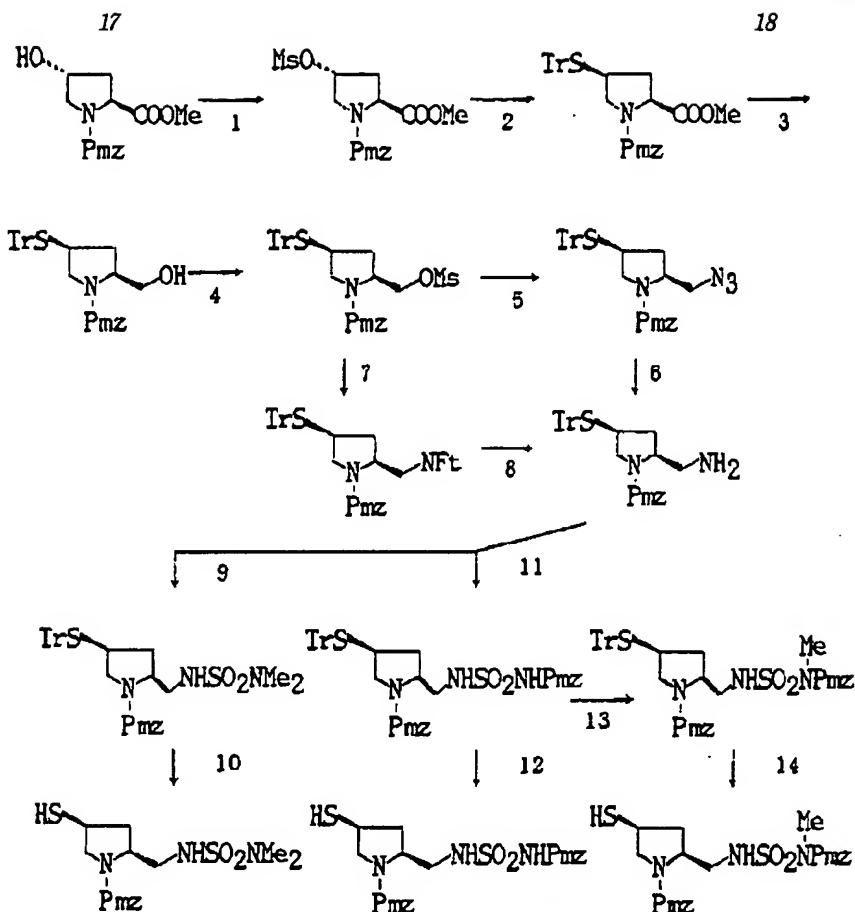
【0070】

【実施例】以下に本発明を実施例につき説明する。

【0071】（ピロリジン誘導体の製造例1）

【0072】

【化15】



【0073】(工程1) O-メシル化

(2S, 4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル 227.2 g (0.735 モル) をジクロルメタン 1.3 リットルに溶かし、攪拌下、-30°C でトリエチルアミン 112.5 ml (1.1 当量) と塩化メタンスルホニル 56.8 ml (1 当量) とを加え、同温で 15 分間攪拌する。反応液を希塩酸および水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、(2S, 4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル 280.1 g を得る。収率: 98%。

【0074】NMR δ (CDCl₃) ppm: 3.02, 3.04(2×s, 3H), 3.56, 3.78(2×s, 3H), 3.81(s, 3H), 4.98, 5.08(A, J=12Hz, 1H), 5.04, 5.12(ABq, J=12Hz, 1H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 1755, 1709, 1620.

【0075】(工程2) トリチルチオ化

トリフェニルメチルメタルカプタン 107.02 g (1.5 当量) をジメチルホルムアミド 350 ml に溶かし、攪拌下、0°C で 60% 水素化ナトリウム油性懸濁液 13.42 g (1.3 当量) を加え、室温で 1 時間攪拌する。その反応液に (2S, 4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル 100 g (0.258 モル) のジメチルホルムアミド (70 ml) 溶液を 0°C で攪拌しながら加え、60°C で 30 分間攪拌する。反応液を

30 冷希塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水と食塩水とで順次洗浄し、乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン: 酢酸エチル = 5:1) で精製することにより、(2S, 4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-トリチルチオピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル 127.1 g を得る。収率: 87%。

【0076】NMR δ (CDCl₃) ppm: 3.50, 3.71(2×s, 3H), 3.78, 3.84(2×s, 3H), 4.87, 5.13(ABq, J=12Hz, 1H), 4.89, 5.13(ABq, J=12Hz, 1H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 1750, 1700, 1618.

【0077】(工程3) メチロール化

(2S, 4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-トリチルチオピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル 127.1 g (0.224 モル) をテトラヒドロフラン 1 リットルに溶かし、室温で攪拌下、水素化ホウ素リチウム 4.88 g (1 当量) を加え、60°C で 30 分間攪拌する。反応液を室温に戻し、攪拌しながら水 100 ml を少しずつ加える。析出物を濾去し、濾液を減圧留去する。残渣をジクロルメタンに溶解させ、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をエーテルで洗浄することにより、(2S, 4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-トリチルチオピロリジン-2-メタノールの白色結晶 82.3 g を得る。収率: 68%。

【0078】NMR δ (CDCl₃) ppm: 3.84(s, 3H), 4.93, 4.99(ABq, J=12Hz, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 3400, 1668, 1610.

【0079】(工程4) メチロール部分のメシリ化 (2 S, 4 S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-トリチルチオピロリジン-2-メタノール 22.3 g (41.37ミリモル) をジクロルメタン 300 ml に溶かし、-30°Cに冷却する。これにトリエチルアミン 6.92 ml (1.2当量) と塩化メタンスルホニル 3.52 ml (1.1当量) を加え、20分間攪拌する。反応液を希塩酸、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過する。濾液を減圧濃縮することにより、粗製の (2 S, 4 S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-トリチルチオピロリジン-2-メタノール・メタンスルホン酸エステル 27.81 g (45.02ミリモル) を得る。収率: 100%。

【0080】NMR δ (CDCl₃) ppm: 2.89(s, 3H), 3.81, 3.83(2×s, 3H), 4.85~5.07(m, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 1725, 1690, 1610.

【0081】(工程5) アジ化

(2 S, 4 S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-トリチルチオピロリジン-2-メタノール・メタンスルホン酸エステル 27.81 g をジメチルホルムアミド 120 ml に溶かし、アジ化ナトリウム 3.50 g (53.8ミリモル) を含む水溶液 1.2 ml を加え、80°Cで8時間攪拌する。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を、水および食塩水で順次洗浄し、濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することにより、(2 S, 4 S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-アジドメチル-4-トリチルチオピロリジン 17.27 g (30.64ミリモル) を得る。収率: 工程4および5を通じて計74%。

【0082】

NMR δ (CDCl₃) ppm: 3.84(s, 3H), 4.82~5.15(m, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 2105, 1685.

【0083】(工程6) アミノ化

(2 S, 4 S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-アジドメチル-4-トリチルチオピロリジン 17.27 g (30.64ミリモル) を、酢酸エチル 150 ml、メタノール 200 ml および酢酸 2.63 ml (46ミリモル) の混液に溶かし、5%パラジウム-炭素 5 g で常法により接触還元する。反応終了後、触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮することにより、残渣として (2 S, 4 S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-アミノメチル-4-トリチルチオピロリジン 酢酸塩 17.33 g を得る。残渣をジクロルメタンに溶かし、炭酸水素ナトリウム水で洗浄し、これを濃縮することにより、(2 S, 4 S)-2-アミノメチル-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-トリチルチオピロリジン 16.82 g を得る。

【0084】(工程7) フタルイミド化

工程4と同様の方法で (2 S, 4 S)-1-p-メトキシベ

ンジルオキシカルボニル-4-トリチルチオピロリジン-2-メタノール 96.24 g (178ミリモル) から得られた粗製の (2 S, 4 S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-トリチルチオピロリジン-2-メタノール・メタンスルホン酸エステル 115.4 g をジメチルホルムアミド 1リットルに溶かし、フタルイミドカリウム 65.94 g (2当量) を加え、100°Cで1時間攪拌する。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水および食塩水で順次洗浄し、濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン:酢酸エチル) で精製することにより、(2 S, 4 S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-フタルイミドメチル-4-トリチルチオピロリジン 99.4 g を得る。収率: 83.5%。

【0085】NMR δ (CDCl₃) ppm: 3.78, 3.84(2×s, 3H), 4.65~5.00(m, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 1770, 1712, 1693, 1611.

【0086】(工程8) 脱フタリル化

(2 S, 4 S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-フタルイミドメチル-4-トリチルチオピロリジン 75.2 mg (1.124ミリモル) をジクロルメタン 3 ml とメタノール 1.2 ml との混液に溶かし、ヒドラジン-水和物 10.9 μ l (2当量) を加え、5時間加熱後、反応液を減圧濃縮する。残渣にジクロルメタン 5 ml を加え、不溶物を濾去する。濾液を水洗後、減圧濃縮する。残渣をジクロルメタン/メタノール混液から再結晶することにより、(2 S, 4 S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-アミノメチル-4-トリチルチオピロリジン 47.1 mg を得る。収率: 78%。mp. 165~167°C。

【0087】NMR δ (CDCl₃:CD₃OD=2:1) ppm: 3.46(s, 3H), 4.96, 4.89(ABq, J=12Hz, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 1683, 1610.

【0088】(工程9) ジメチルスルファモイル化

(2 S, 4 S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-アミノメチル-4-トリチルチオピロリジン 12.44 g (23.13ミリモル) をジクロルメタン 70 ml に溶かし、-78°Cに冷却する。トリエチルアミン 4.21 ml (1.3当量) と塩化ジメチルアミノスルホニル 2.73 ml (1.1当量) を加え、約1時間かけて室温まで昇温する。反応液を希塩酸および食塩水で順次洗浄し、濃縮することにより、粗製の (2 S, 4 S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-N,N-ジメチルスルファモイルアミノメチル-4-トリチルチオピロリジン 15.02 g を得る。収率: 100%。

【0089】(工程10) 脱保護によるメルカプト化

(2 S, 4 S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-N,N-ジメチルスルファモイルアミノメチル-4-トリチルチオピロリジン 3.55 g (5.5ミリモル) をジクロルメタン 70 ml とメタノール 35 ml との混液に溶

かし、氷冷下、ピリジン0.66ml(1.5当量)および硝酸銀1.40g(1.5当量)を含む水(3.5ml)溶液を加え、10分間攪拌する。反応液を水に注ぎジクロルメタンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥する。次いで、これに硫化水素を通じ、生成する沈殿を濾去する。濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル)で精製することにより、(2S,4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-N,N-ジメチルスルファモイルアミノメチル-4-メルカブトピロリジン1.93gを得る。収率:87.0%。

【0090】NMR δ (CDCl₃) ppm: 2.77(s, 6H), 3.81(s, 3H), 5.00~5.12(m, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 3380, 1690, 1610.

【0091】(工程11)スルファモイル化

クロロスルホニルイソシアネート3.95ml(45.4ミリモル)のジクロルメタン70ml溶液に、-50℃でp-メトキシベンジルアルコール5.66ml(45.4ミリモル)を加え、-50℃で15分間攪拌する。生成したp-メトキシベンジルオキシカルボニルスルファミン酸塩化物の溶液を、(2S,4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-アミノメチル-4-トリチルオピロリジン(工程6または8で得られる)12.21g(22.7ミリモル)およびトリエチルアミン6.38ml(45.6ミリモル)を含むジクロルメタン(300ml)溶液に-78℃で加え、10分間攪拌する。反応液を希塩酸と食塩水で順次洗浄し、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、(2S,4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-p-メトキシベンジルオキシカルボニルスルファモイルアミノメチル-4-トリチルオピロリジン16.31gを得る。収率:91.6%。

【0092】NMR δ (CDCl₃) ppm: 3.78(s, 3H), 3.81, 3.83(2×s, 3H), 4.98, 4.89(ABq, J=12Hz, 2H), 5.09, 5.03(ABq, J=12Hz, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 3390, 1740, 1685.

【0093】(工程12)脱保護によるメルカブト化
(2S,4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-p-メトキシベンジルオキシカルボニルスルファモイルアミノメチル-4-トリチルオピロリジン2.35g(3.13ミリモル)をジクロルメタン60mlとメタノール30mlとの混液に溶かし、氷冷下でピリジン0.38ml(4.75ミリモル;1.5当量)および硝酸銀0.80g(1.5当量)を含む水(2ml)溶液を加え、10分間攪拌する。反応液を水中に注ぎ、ジクロルメタンで抽出する。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過する。濾液に硫化水素ガスを通じ、生成する沈殿を濾去する。濾液を減圧濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することにより、(2S,4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-2-p-メトキシベンジルオキシカルボニルスルファモイルアミノメチル-4-トリチルオピロリジン1.51gを得る。収率:72%。

ボニル-2-p-メトキシベンジルオキシカルボニルスルファモイルアミノメチル-4-メルカブトピロリジン1.56gを得る。収率:92.4%。

【0094】NMR δ (CDCl₃) ppm: 2.42~2.58(m, 1H), 3.80(s, 6H), 5.08, 5.02(ABq, J=12Hz, 2H), 5.12, 5.07(ABq, J=16Hz, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 3380, 1740, 1685, 1610.

【0095】(工程13)N-メチル化

(2S,4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-トリチルオ-2-(p-メトキシベンジルオキシカルボニルアミノスルホニルアミノメチル)ピロリジン2.06g(2.63ミリモル)をジメチルホルムアミド15mlに溶かし、氷冷攪拌下、1M-リチウム(ピストリメチルシリル)アミドのテトラヒドロフラン溶液2.76ml(1.05当量)を加え、1時間攪拌後、ヨウ化メチル491μl(3当量)を加えて同温で3時間攪拌する。反応液を酢酸エチルと亜硫酸ナトリウム水との混合物中に注ぎ、酢酸エチル層を分取する。有機層を水および食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル=4:1)で精製することにより、(2S,4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-トリチルオ-2-(N-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-N-メチルアミノスルホニルアミノメチル)ピロリジン1.51gを得る。収率:72%。

【0096】NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.4~1.6(m, 1H), 1.9~2.1(m, 1H), 2.5~3.3(m, 4H), 3.23(s, 3H), 3.5~3.8(m, 1H), 3.76(s, 3H), 3.81(s, 3H), 4.93(ABq, J=10.4Hz, 2H), 5.10(ABq, J=15.2Hz, 2H), 6.35~6.55(m, 1H), 6.8~7.5(m, 23H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 1727, 1695.

【0097】(工程14)脱保護によるメルカブト化

(2S,4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-トリチルオ-2-(N-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-N-メチルアミノスルホニルアミノメチル)ピロリジン1.5g(1.88ミルモル)をジクロルメタン4mlとメタノール10mlとの混液に溶かし、氷冷攪拌下、ピリジン381μl(2.5当量)および硝酸銀640mg(2当量)を含む水(6ml)溶液を加え、同温で30分間攪拌する。反応液をジクロルメタンで希釈し、水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、約5mlとなるまで減圧濃縮する。残渣にメタノール10mlを加え、硫化水素ガスを通す。生成する固体を濾過して除いた後、反応液を減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル=2:1)で精製することにより、(2S,4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-メルカブト-2-(N-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-N-メチルアミノスルホニルアミノメチル)ピロリジン866mgを得る。収率:8%

3%。

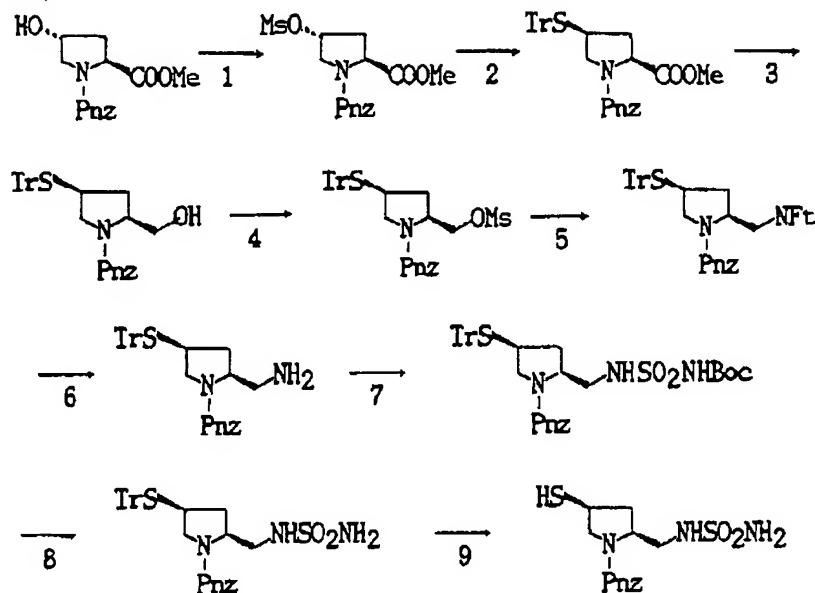
【0098】NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.6~1.8(m, 1H), 2.3~2.6(m, 1H), 2.9~3.4(m, 5H), 3.3(s, 3H), 3.8(s, 6H), 3.8~4.2(m, 1H), 6.3~6.6(m, 1H), 6.88(d, J=8.6Hz, 2H), 7.2~7.4(m, 2H).

* IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 1690.

【0099】[ピロリジン誘導体の製造例2]

【0100】

【化16】



【0101】(工程1) O-メシル化

(2S, 4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル 59.44 g (0.183モル) をジクロロメタン 150ml に溶かし、攪拌下、-20℃でトリエチルアミン 0.5ml (1.2当量) と塩化メタンスルホニルホニル 1.7ml (1当量) とを加え、同温で35分間攪拌する。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、(2S, 4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル 74.05 g を得る。収率：定量的。

【0102】NMR δ (CDCl₃) ppm: 2.20~2.42(m, 1H), 2.55~2.85(m, 1H), 3.07(s, 3H), 3.67(s, 1.5H), 3.78(s, 1.5H), 3.80~4.05(m, 2H), 4.53(t, J=7Hz, 1H), 5.06~5.40(m, 3H), 7.47(d, J=9Hz, 1H), 7.51(d, J=9Hz, 1H), 8.23(d, J=9Hz, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 1748, 1712, 1608.

【0103】(工程2) トリチルチオ化

トリチルメルカプタン 37.69 g (1.5当量) をテトラヒドロフラン 180ml に溶かし、攪拌下、0℃で60%水素化ナトリウム油性懸濁液 4.73 g (1.3当量) を加え、室温で1夜攪拌する。反応液に (2S, 4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル 36.58 g (9.09ミリモル) のテトラヒドロフラン (180ml) 溶液を0℃で攪拌しながら加え、60℃で

30分間攪拌する。

反応液を冷希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水および食塩水で順次洗浄し、乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン: 酢酸エチル = 9:1 ~ 4:1) で精製することにより、(2S, 4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-トリチルチオピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル 25.48 g を得る。

収率: 48.1%。

【0104】NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.63~2.35(m, 2H), 2.68~3.50(m, 3H), 3.60(s, 1.5H), 3.72(s, 1.5H), 4.02~4.15(m, 1H), 4.95~5.28(m, 2H), 7.10~7.52(m, 17H), 8.17(d, J=9Hz, 1H), 8.24(d, J=9Hz, 1H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 1747, 1704, 1607.

【0105】(工程3) メチロール化

(2S, 4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-トリチルチオピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル 5 g (9.01ミリモル) をテトラヒドロフラン 180ml に溶かし、氷冷攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム 2.3 g (1.4当量) のエタノール溶液と塩化リチウム 2.76 g (1.5当量) のテトラヒドロフラン (60ml) 溶液とを加え、室温で1時間攪拌する。反応液を氷水-酢酸エチル混合物に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を冷希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をメタノールで再結晶することにより、(2S, 4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-トリチルチオピロリジン-2-メタノール 15.9 g を得る。収率: 65.9%。mp. 122~125℃。

【0106】NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.32~1.53 (m, 1H), 1.90~2.12 (m, 1H), 2.65~3.05 (m, 3H), 3.32~3.84 (m, 3H), 5.08, 5.17 (ABq, J=12Hz, 2H), 7.08~7.55 (m, 17H), 8.26 (d, J=9Hz, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 3400br, 1681, 1607.

【0107】(工程4) メチロール部分のメシリ化
(2S, 4S) -1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-トリチルチオピロリジン-2-メタノール 5.0 g (9.01ミリモル) をジクロルメタン 50 ml に溶かし、-15℃で攪拌しながらトリエチルアミン 1.63 ml (1.3当量) と塩化メタンスルホニル 0.85 ml (1.1当量) とを加え、-15~-10℃で30分間攪拌する。反応液を水に加え、ジクロルメタンで抽出する。抽出液を希塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液および水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン:酢酸エチル=9:1) で精製することにより、(2S, 4S) -1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-トリチルチオピロリジン-2-メタノール・メタンスルホン酸エステル 4.86 g を得る。収率: 85.2%.

【0108】NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.65~1.93 (m, 1H), 2.00~2.26 (m, 1H), 2.68~2.92 (m, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.78~3.98 (m, 1H), 4.16~4.30 (m, 1H), 4.38~4.52 (m, 1H), 5.11 (br s, 2H), 7.08~7.52 (m, 17H), 8.24 (d, J=9Hz, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 1699, 1606.

【0109】(工程5) フタルイミド化

(2S, 4S) -1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-トリチルチオピロリジン-2-メタノール・メタンスルホン酸エステル 4.39 g (6.93ミリモル) とフタルイミドカリウム 2.57 g (2当量) とをジメチルホルムアミド 30 ml に溶かし、70℃で6時間攪拌する。反応液を氷水に注ぎ、析出する沈殿を濾取する。沈殿を酢酸エチルに溶かし、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン:酢酸エチル) で精製することにより、(2S, 4S) -1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-フタルイミドメチル-4-トリチルチオピロリジン 3.12 g を得る。収率: 64.3%.

【0110】NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.40~2.30 (m, 2H), 2.60~3.08 (m, 2H), 3.10~3.40 (m, 1H), 3.55~4.23 (m, 3H), 4.92, 5.06 (ABq, J=12Hz, 2H), 7.08~7.50 (m, 17H), 7.60~7.82 (m, 4H), 8.10 (d, J=9Hz, 1H), 8.19 (d, J=9Hz, 1H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 1720, 1701, 1607.

【0111】(工程6) 脱フタリル化

(2S, 4S) -1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-フタルイミドメチル-4-トリチルチオピロリジン 1.046 g (15.31ミリモル) を、ジクロルメタン 80 ml とメタノール 160 ml との混液に溶かし、これにヒ

ドラジン-1水和物 1.53 ml (2当量) を加える。ジクロルメタンを加温下にて留去後、3時間15分加熱還流した後、反応液を減圧濃縮する。残渣にジクロルメタンを加え、不溶物を濾去する。濾液を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、粗製の (2S, 4S) -1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-アミノメチル-4-トリチルチオピロリジン 7.71 g を得る。収率: 91%.

【0112】NMR δ (CDCl₃:CD₃OD=2:1) ppm: 1.46~3.76 (m, 10H), 5.04, 5.12 (ABq, J=15Hz, 2H), 7.10~7.56 (m, 17H), 8.12~8.30 (m, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 1695, 1606.

【0113】(工程7) N-スルファモイル化

(2S, 4S) -1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-アミノメチル-4-トリチルチオピロリジン 4.7 g (8.49ミリモル) をジクロルメタン 45 ml に溶かし、-70℃に冷却する。これに、ジイソプロピルエチルアミン 3.4 ml (2.3当量) および 1M 塩化 t-ブトキシカルボニルアミノスルホニル (予めクロロスルホニルイソシアネートと t-ブタノールから合成) を含むジクロルメタン溶液 21 ml を加え、1時間攪拌後、氷水を加える。反応液を希塩酸および炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン:酢酸エチル) で精製することにより、(2S, 4S) -1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-t-ブトキシカルボニルアミノスルホニルアミノメチル-4-トリチルチオピロリジン 1.49 g を得る。収率: 24%.

【0114】NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.40~2.30 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 2.60~3.40 (m, 5H), 3.71~3.95 (m, 1H), 5.08, 5.13 (ABq, J=12Hz, 2H), 6.27 (br s, 1H), 7.07~7.55 (m, 17H), 8.21 (d, J=7Hz, 1H), 8.26 (d, J=7Hz, 1H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 3390, 1737, 1695, 1606.

【0115】(工程8) 脱Boc化

(2S, 4S) -1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-t-ブトキシカルボニルアミノスルホニルアミノメチル-4-トリチルチオピロリジン 1.46 g (2ミリモル) をジクロルメタン 5 ml に溶かし、氷冷下でアニソール 2.4 ml とトリフルオロ酢酸 3.9 ml とを加え、室温で2時間攪拌する。反応液に酢酸エチルと氷水とを加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣を n-ヘキサンで再結晶することにより、(2S, 4S) -1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-スルファモイルアミノメチル-4-トリチルチオピロリジン 1.4 g を得る。収率: ほぼ定量的。

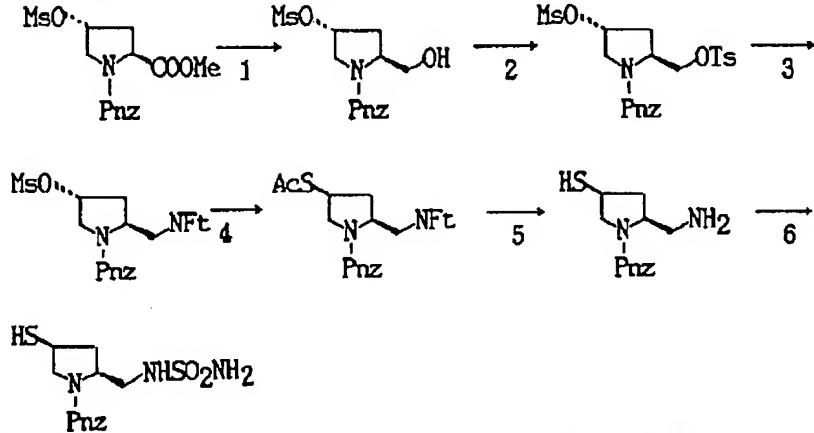
【0116】NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.43~1.70 (m, 1H), 2.08~2.30 (m, 1H), 2.65~3.50 (m, 5H), 3.74~4.00 (m,

1H), 5.03, 5.13(ABq, $J=15\text{Hz}$, 2H), 5.73(br s, 1H), 7.00~7.60(m, 17H), 8.25(d, $J=9\text{Hz}$, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 3334br, 1688, 1607.

【0117】(工程9) 脱保護によるメルカプト化
 (2S,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル
 -2-スルファモイルアミノメチル-4-トリチルチオピロ
 リジン 6.68mg (0.95ミリモル) をテトラヒドロフ
 ラン 6ml に溶かし、氷冷下でピリジン 0.254ml (2.
 7当量) および硝酸銀 4.03mg (2.5当量) を含む水
 2ml 溶液を加え、室温で1時間攪拌する。反応液にジケ
 ロルメタン 3ml とメタノール 3ml とを加え、氷冷下で硫
 化水素ガスを10分間通し、生成する沈殿を濾去する。

濾液をジクロルメタンで希釈し、水洗して硫酸マグネシ*



【0121】(工程1) メチロール化

(2S, 4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル 79.4 g (0.197ミリモル) をエタノール 300 ml とテトラヒドロフラン 150 ml との混液に溶かし、0℃で攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム 10.44 g (1.4当量) を少量ずつ加え、0℃で 1.5 時間、そして室温で 5 時間攪拌する。反応液を氷冷し、5 N 塩酸 100 ml を加え、水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。抽出液を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をジクロルメタン-エーテルで再結晶することにより、(2S, 4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシピロリジン-2-メタノール 51.9 g を得る。収率：70%。

[0 1 2 2] NMR δ (CDCl_3) ppm: 1.93~2.14(m, 1H), 2.32~2.48(m, 1H), 3.06(s, 3H), 3.53~4.28(m, 6H), 5.26(s, 2H), 7.53(d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 8.24(d, $J=9\text{Hz}$, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 3404, 1698, 1607.

【0123】(工程2) メチロール部分のトシリ化
 (2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-メタンスルフォニルオキシピロリジン-2-メタノール 28.8 g (77ミリモル) をジクロルメタン 150 mL に溶かし、氷冷攪拌下、塩化p-トルエンスルホニル

*ウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン：酢酸エチル）で精製することにより、(2S,4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-スルファモイルアミノメチル-4-メルカブトピロリジン233mgを得る。収率：63%。

[0118] NMR δ (CDCl₃-CD₃OD) ppm: 1.42(t, $J=7$ Hz, 1H), 1.65~1.93(m, 1H), 2.48~2.70(m, 1H), 3.05~3.63(m, 4H), 3.93~4.16(m, 2H), 5.22(s, 2H), 7.53(d, $J=8$ Hz, 2H), 8.23(d, $J=8$ Hz, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm^{-1} : 3276br, 1692, 1607.

【0119】(ピロリジン誘導体の製造例3)

【0120】

【化17】

9.11 g (1.3当量)、トリエチルアミン10.4 ml (1.3当量)、およびジメチルアミノピリジン0.94 g (0.1当量)を加え、25℃で7時間攪拌する。反応液を氷水で希釈する。有機層を分取し、炭酸水素ナトリウム水溶液および水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をn-ヘキサンで再結晶することにより、(2S,4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシピロリジン-2-メタノール・p-トルエンスルホン酸エステル3.77 gを得る。収率: 93%。

[0 1 2 4] NMR δ (CDCl₃) ppm: 2.20~2.50 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.45~4.60 (m, 5H), 5.18 (s, 2H), 5.26 (br s, 1H), 7.34 (d, J =8Hz, 2H), 7.50 (d, J =8Hz, 2H), 7.75 (d, J =8Hz, 2H), 8.23 (d, J =8Hz, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 1700, 1599.

【0125】(工程3) フタルイミド化

(2S, 4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシピロリジン-2-メタノール・p-トルエンスルホン酸エステル 2.5 g (47.3 ミリモル) とフタルイミドカリウム 17.52 g (2 当量) とジメチルホルムアミド 250 mL と混合し、60°C で 7 時間攪拌する。反応液を氷水に注ぎ、析出する沈殿を濾取する。沈殿を酢酸エチルに溶かし、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣

をメタノールで再結晶することにより、(2S, 4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-フタルイミドメチル-4-メタンスルホニルオキシピロリジン 1.8. 7.6 gを得る。収率: 79%。mp. 121~123°C。

【0126】NMR δ (CDCl₃) ppm: 2.03~2.60 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.50~4.15 (m, 4H), 4.40~4.63 (m, 1H), 5.10, 5.29 (ABq, J=15Hz, 2H), 5.10~5.30 (m, 1H), 7.46 (d, J=9Hz, 1H), 7.57 (d, J=9Hz, 1H), 7.63~7.88 (m, 4H), 8.20 (d, J=9Hz, 2H)

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 1773, 1715, 1605.

【0127】(工程4) アセチルチオ化

(2S, 4R)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-フタルイミドメチル-4-メタンスルホニルオキシピロリジン 1.0 g (19.88ミリモル) とチオ酢酸カリウム 4.54 g (2当量) とをジメチルホルムアミド 6.0 ml に溶かし、60°Cで3時間攪拌する。反応液を氷水 200 ml に注ぎ、析出物を濾取する。沈殿を酢酸エチルに溶かし、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン: 酢酸エチル) で精製することにより、(2S, 4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-フタルイミドメチル-4-アセチルチオピロリジン 8.7 gを得る。収率: 90%。

【0128】NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.65~1.97 (m, 1H), 2.47~2.67 (m, 1H), 3.24~3.34 (q, 1H), 3.73~4.24 (m, 4H), 4.30~4.54 (m, 1H), 5.02 (dd, J=14Hz, J=7Hz, 1H), 5.20 (d, J=14Hz, 1H), 7.42 (d, J=9Hz, 1H), 7.45 (d, J=9Hz, 1H), 7.60~8.86 (m, 4H), 8.17 (d, J=9Hz, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 1773, 1714, 1605.

【0129】(工程5) 脱フタリル・脱アセチル化

(2S, 4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-フタルイミドメチル-4-アセチルチオピロリジン 4.92 g (10.18ミリモル) をジクロルメタン 1.5 ml とメタノール 7.5 ml との混液に溶かし、ヒドラジン-水和物 1.53 ml (3当量) を加え、加温してジクロルメタンを留去後、1時間 10 分加熱還流する。反応液を*

*減圧濃縮した後、残渣にジクロルメタンを加え、不溶物を濾去する。濾液を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、粗製の (2S, 4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-アミノメチル-4-メルカブトピロリジン 3.3 gを得る。収率: 定量的。

【0130】NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.63~1.90 (m, 1H), 2.48~2.68 (m, 1H), 2.86~3.43 (m, 4H), 3.65~4.23 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 7.52 (d, J=9Hz, 2H), 8.23 (d, J=9Hz, 2H).

【0131】(工程6) N-スルファモイル化

粗製の (2S, 4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-アミノメチル-4-メルカブトピロリジン 3.3 g (10.18ミリモル) をジクロルメタン 1.00 ml に溶かし、-78°Cでトリエチルアミン 2.84 ml (2.2当量) とトリメチルクロロシラン 3.12 ml (2.2当量) とを滴下する。20分間攪拌後、トリエチルアミン 4.25 ml (3当量) と、1M 塩化スルファモイルを含むジクロロメタン溶液 2.5 ml (2.5当量) とを滴下する。20分間攪拌後、反応液を希塩酸で酸性とし、室温に戻し、ジクロルメタンで抽出する。抽出液を水洗後、1N 塩酸 1.0 ml とメタノール 3.0 ml とを加え、室温で30分間攪拌する。反応液を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン: 酢酸エチル) で精製することにより、(2S, 4S)-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-スルファモイルアミノメチル-4-メルカブトピロリジン 2.65 gを得る。収率: 66.7%。

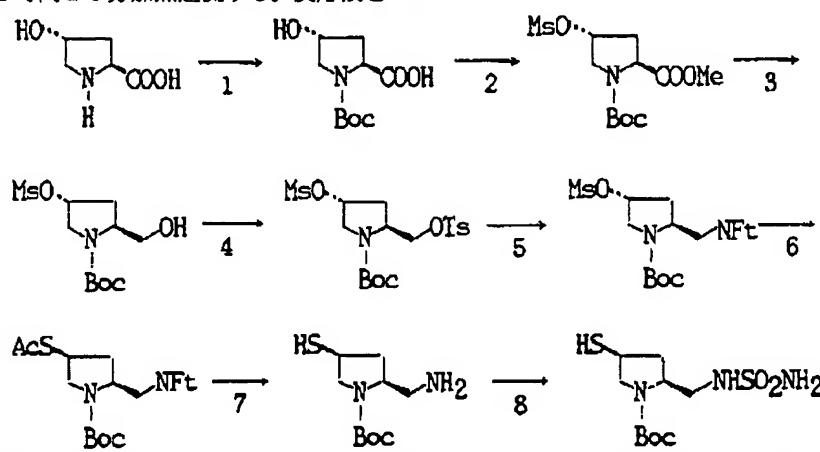
【0132】NMR δ (CDCl₃-CD₃OD) ppm: 1.42 (t, J=7Hz, 1H), 1.65~1.93 (m, 1H), 2.48~2.70 (m, 1H), 3.05~3.63 (m, 4H), 3.93~4.16 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 7.53 (d, J=8Hz, 2H), 8.23 (d, J=8Hz, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 3276br, 1692, 1607.

【0133】[ピロリジン誘導体の製造例4]

【0134】

【化18】



【0135】(工程1) Boc化

50 トランス-4-ヒドロキシ-L-プロリン 5.0 g を水 3.00

mlとt-ブタノール100mlとの混液に懸濁し、炭酸水素ナトリウム32.3g、ジ炭酸ジ-t-ブチル104gおよびジオキサン200mlを加え、室温で一晩攪拌する。反応液を減圧濃縮して有機溶媒を除き、残留する水溶液にメチルエチルケトンと酢酸エチルを重層後、氷冷下に濃塩酸34.5mlを加える。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣を酢酸エチル-トルエンで再結晶することにより、トランス-1-t-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-L-プロリン82.9gを得る。無色結晶。収率：94%。mp. 126~128℃。

【0136】NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.43, 1.46(2×s, 9H), 1.95~2.36(m, 2H), 3.36~3.6(m, 2H), 4.23~4.44(m, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 3360, 1735, 1656.

元素分析: C₁₀H₁₇NO₅として計算値 C, 51.94; H, 7.41; N, 6.06.

実験値 C, 51.65; H, 7.38; N, 5.99。

【0137】(工程2) メシリ化およびメチルエステル化

トランス-1-t-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-L-プロリン8.5gをテトラヒドロフラン110mlに溶かし、-30℃でトリエチルアミン12.8mlと塩化メタンスルホニル6.27mlとを加え、同温で30分間攪拌する。次いで、トリエチルアミン5.13mlとメタノール30mlとを加えて30分間攪拌する。反応液に1N塩酸37mlを加え、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水、炭酸水素ナトリウム水溶液、水、および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、トルエン-石油エーテルで再結晶することにより、(2S, 4R)-1-t-ブトキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル9.16gを得る。無色結晶。収率：77%。mp. 86~87℃。

【0138】NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.42, 1.47, 1.50(3×s, 9H), 2.19~2.35(m, 1H), 2.48~2.75(m, 1H), 3.06, 3.07, 3.26(3×s, 3H), 3.59~4.12(m, 5H), 4.35~4.60(m, 1H), 5.18~5.32(m, 1H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 1748, 1698.

【0139】(工程3) メチロール化

(2S, 4R)-1-t-ブトキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル8.11gをテトラヒドロフラン49mlに溶かし、氷冷攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム2.36gとメタノール20mlとを加え、室温で25分間と60℃で25分間攪拌する。氷冷後、生成した不溶物を濾過により除去し、反応液を濃縮した後、酢酸エチルで希釈する。これを、水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣を石油エーテル-エーテルで再結晶することによ

り、(2S, 4R)-1-t-ブトキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシピロリジン-2-メタノール5.96gを得る。無色結晶。収率：80%。mp. 95~96℃。

【0140】NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.48(s, 9H), 1.78~2.02(m, 1H), 2.3~2.48(m, 1H), 3.05(s, 3H), 3.5~3.65(m, 2H), 3.65~4.0(m, 2H), 4.03~4.25(m, 1H), 5.2(s, 1H)

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 3460, 1680.

【0141】(工程4) トシリ化

(2S, 4R)-1-t-ブトキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシピロリジン-2-メタノール12.0gをジクロルメタン180mlに溶かし、氷冷攪拌下、トリエチルアミン6.23ml、塩化p-トルエンスルホニル8.52gおよびN,N-ジメチルアミノピリジン993mgを順次加え、3時間加熱還流する。更にトリエチルアミン0.57mlと塩化p-トルエンスルホニル775mgとを追加し、1時間加熱還流する。反応液に希塩酸で酸性化し、有機層を分取し、水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、n-ヘキサンで再結晶することにより、(2S, 4R)-1-t-ブトキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシピロリジン-2-メタノール・p-トルエンスルホン酸エステル16.8gを得る。収率：92%。mp. 65~66℃。

【0142】NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.42(s, 9H), 2.15~2.55(m, 2H), 2.45(s, 3H), 3.03(s, 3H), 3.3~4.5(m, 5H), 5.1~5.25(m, 1H), 7.35(d, J=8.0Hz, 2H), 7.76(d, J=8.0Hz, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 1693.

【0143】(工程5) フタルイミド化

(2S, 4R)-1-t-ブトキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシピロリジン-2-メタノール・p-トルエンスルホン酸エステル20.78gをジメチルホルムアミド200mlに溶かし、フタルイミドカリウム9.61gを加え、70℃で3時間攪拌する。反応液を水-酢酸エチル混液に注ぐ。有機層を分取し、希水酸化ナトリウム水溶液および水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣を5%含水シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、(2S, 4R)-1-t-ブトキシカルボニル-2-フタルイミドメチル-4-メタンスルホニルオキシピロリジン11.17gを得る。収率：60%。無色泡状物。

NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.33, 1.42(2×s, 9H), 2.0~2.55(m, 2H), 3.02(s, 3H), 3.4~4.6(m, 5H), 5.15~5.3(m, 1H), 7.6~7.95(m, 4H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 1775, 1716, 1693.

【0144】(工程6) アセチルチオ化

(2S, 4R)-1-t-ブトキシカルボニル-2-フタルイミドメチル-4-メタンスルホニルオキシピロリジン3g

をジメチルホルムアミド 30 ml に溶かし、チオ醋酸カリウム 1.65 g を加え、60℃で 3.5 時間攪拌する。反応液を酢酸エチルと希塩酸との混液に注ぐ。有機層を分取し、水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、(2S, 4S)-1-t-ブトキシカルボニル-2-フタルイミドメチル-4-アセチルチオピロリジン 2.12 g を得る。収率：74%。橙色シロップ。

[0 1 4 5] NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.30, 1.39(2s, 9H), 1.6~2.0(m, 1H), 2.34(s, 3H), 2.4~2.67(m, 1H), 3.15~3.3(m, 1H), 3.65~4.55(m, 5H), 7.6~8.0(m, 4H)

IR ν (CHCl₃) cm^{-1} : 1774, 1715, 1688.

【0146】(工程7)脱フタリルおよび脱アセチル化(2S,4S)-1-t-ブトキシカルボニル-2-フタリルミドメチル-4-アセチルチオピロリジン8.58gを、ジクロルメタン26mlとメタノール129mlとの混液に溶かし、ヒドラジン-水和物4.11mlを加え、2時間45分加熱還流する。生成した不溶物を濾過して除去し、反応液を減圧濃縮する。残渣をジクロルメタンに溶かし、水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、粗製の(2S,4S)-1-t-ブトキシカルボニル-2-アミノメチル-4-メルカプトピロリジン4.1gを得る。黄色シロップ。

* [0147] (工程8) スルファモイル化

粗製の (2 S, 4 S) -1-t-ブトキシカルボニル-2-アミノメチル-4-メルカプトピロリジン 4.1 g をジクロルメタン 250 ml に溶かし、窒素気流中 -70 °C でトリエチルアミン 8.87 ml とトリメチルクロロシラン 6.73 ml とを加え、1 時間 40 分間攪拌後、トリエチルアミン 8.87 ml と、1 M 塩化スルファモイルを含むジクロロメタン溶液 64 ml とを加え、1 時間攪拌する。反応液に希塩酸を加え、有機層を分取し、1 N 塩酸 21 ml とメタノール 50 ml を加え、室温で 35 分攪拌後、水に注ぐ。有機層を分取し、水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、(2 S, 4 S) -1-t-ブトキシカルボニル-2-スルファモイルアミノメチル-4-メルカプトピロリジン 4.57 g を得る。収率：69%、無色シロップ。

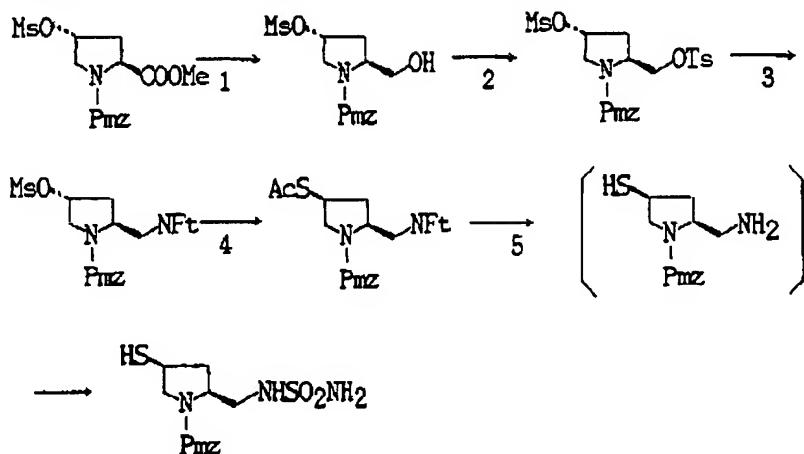
[0 1 4 8] NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.46(s, 9H), 1.5~1.8(m, 1H), 1.71(d, J=6.6Hz, 1H), 2.5~2.67(m, 1H), 3.0~3.46(m, 4H), 3.85~4.2(m, 2H), 4.6(br s, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm^{-1} : 3420 3340 3270 1679.

【0149】「ピロリシン誘導体の製造例5」

101501

* 【化19】



【0151】(工程1) メチロール化

(2S, 4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル 79.4 g (205ミリモル) をテトラヒドロフラン 200 ml とエタノール 300 ml との混液に溶かし、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム 14 g を数回に分けて加え、室温で 4 時間攪拌する。反応液に濃硫酸を加えて中和した後、約半量となるまで減圧濃縮し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液、水および食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン: 酢酸エチル = 1:2) で精製することにより、(2S, 4R)-1-p-

メトキシベンジルオキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシピロリジン-2-メタノール 58.7 g を得る。

40 取率: 81.7%。

[0 1 5 2] NMR δ (CDCl₃) ppm : 1.8~2.2(m, 1H), 2.3~2.5(m, 1H), 3.01(s, 3H), 3.57(d, J=4.4Hz, 1H), 3.64(d, J=4.4Hz, 1H), 3.81(s, 3H), 3.82~4.3(m, 3H), 5.09(s, 2H), 5.21(br s, 1H), 6.89(d, J=8.8Hz, 2H), 7.31(d, J=8.8Hz, 2H)。

【0153】(工程2) トシル化

(2S, 4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシピロリジン-2-イルメタノール 8.7 g (24.2ミリモル) をジクロルメタン 850 0 ml に溶かし、トリエチルアミン 4.05 ml、p-トル

エンスルホニルクロリド 5.08 g および 4-ジメチルアミノピリジン 1.48 mg を加え、室温で一晩攪拌する。反応液を水と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン：酢酸エチル = 1 : 1）で精製することにより、(2S, 4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシピロリジン-2-メタノール・p-トルエンスルホン酸エステル 1.1.75 g を得る。収率：9.5%。

【0154】NMR δ (CDCl₃) ppm: 2.2~2.5 (m), 2.44 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.4~3.6 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.8~4.6 (m), 5.03, 4.95 (ABq, J=12Hz, 2H), 5.2 (br s, 1H), 6.89 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.18~7.4 (m, 4H), 7.6~7.8 (m, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 1698, 1612.

【0155】（工程3）フタルイミド化

(2S, 4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシピロリジン-2-メタノール・p-トルエンスルホン酸エステル 6.35 g (12.27ミリモル) をジメチルホルムアミド 6.0 ml に溶かし、フタルイミドカリウム 2.7 g を加え、70°C で 4 時間攪拌する。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水および食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン：酢酸エチル = 2 : 1）で精製することにより、(2S, 4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシ-2-フタルイミドメチルピロリジン 4.65 g を得る。収率：77.5%。

【0156】NMR δ (CDCl₃) ppm: 2~2.3 (m, 1H), 2.4~2.6 (m, 1H), 2.95, 2.97 (2×s, 3H), 3.43~4.2 (m, 5H), 3.80 (s, 3H), [5.01 (s) + 5.07, 4.96 (ABq, 12.2Hz)], 5.13~5.3 (m, 1H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 1774, 1716, 1613.

【0157】（工程4）アセチルチオ化

(2S, 4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシ-2-フタルイミドピロリジン 4.0 g (8.19ミリモル) をジメチルホルムアミド 4.0 ml に溶かし、チオ酢酸カリウム 2.1 g を加え、60°C で 3 時間攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し、水および食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン：酢酸エチル = 2 : 1）で精製

することにより、(2S, 4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-アセチルチオ-2-フタルイミドメチルピロリジン 3.2 g を得る。収率：7.8%。

【0158】NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.7~1.9 (m, 1H), 2.4~2.7 (m, 1H), 3.21, 3.26 (2×d, J=7Hz, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.7~4.2 (m), 4.2~4.5 (m, 1H), [4.95 (s) + 5.04, 4.83 (ABq, J=12Hz, 2H)], 6.83 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.18~7.3 (m, 2H), 7.6~7.9 (m, 4H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 1773, 1714.

【0159】（工程5）脱アセチル化・脱フタル化・スルファモイル化

(2S, 4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-アセチルチオ-2-フタルイミドメチルピロリジン 4.3 g (9.18ミリモル) をジクロルメタン 1.3 ml およびメタノール 6.5 ml の混液に溶かし、ヒドラジン-水和物 1.78 ml を加え、4 時間加熱還流する。反応液を減圧濃縮し、残留物にジクロルメタンを加え、窒素気流中で濾過して不溶物を除く。濾液を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。生成した (2S, 4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-メルカプト-2-アミノメチルピロリジンを含む残渣にジクロルメタン 1.00 ml を加え、-78°C でトリエチルアミン 2.63 g と塩化トリメチルシリル 2.4 ml を加え、20 分間攪拌する。反応液にトリエチルアミン 2.63 ml と、1M 塩化スルファモイルを含むジクロルメタン溶液 1.6.5 ml を加え、20 分間攪拌する。反応液を希塩酸で洗浄し、1N 塩酸 9 ml とメタノール 2.0 ml を加え、室温で 30 分間攪拌する。反応液を水および食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン：酢酸エチル = 1 : 2）で精製することにより、(2S, 4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-メルカプト-2-スルファモイルアミノメチルピロリジン 2.71 g を得る。収率：78.6%。

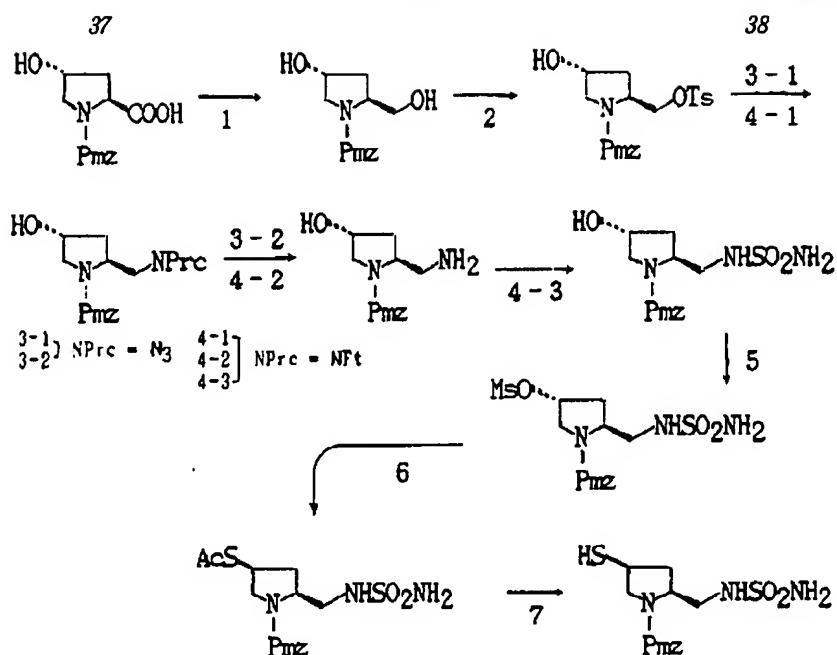
【0160】NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.6~2.0 (m, 2H), 2.4~2.7 (m, 1H), 3.1~3.8 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.9~4.2 (m, 2H), 4.6~5.0 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 5.97 (bs, 1H), 6.89 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.30 (d, J=8.6Hz, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 3668, 3424, 1683.

【0161】〔ピロリジン誘導体の製造例6〕

【0162】

【化20】



【0163】(工程1) メチロール化

トランス-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシプロリン 105.5 g (357.5ミリモル) をテトラヒドロフラン 1 リットルに溶かし、-30℃でトリエチルアミン 54.8 ml を加え、クロロギ酸エチル 35.9 ml を滴下後、20 分間攪拌する。反応液に水素化ホウ素ナトリウム 33.25 g の水 (120 ml) 溶液を -15~-5℃の間で滴下した後、濃塩酸で中和後、減圧濃縮する。残渣に酢酸エチルを加え、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、(2S, 4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシピロリジン-2-メタノールを得る。

[0 1 6 4] NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.6~1.8 (m, 1H), 1.95~2.2 (m, 1H), 3.4~3.8 (m, 4H), 3.8 (s, 3H), 4.0~4.3 (m, 1H), 4.37 (br s, 1H), 5.07 (s, 2H), 6.88 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.30 (d, J=8.8Hz, 2H).

【0165】(工程2) トシリ化

(2S, 4R) -1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシピロリジン-2-メタノール 6.4 g (27.6ミリモル) をピリジン 35.0 ml に溶かし、塩化トシリ 4.8 g を加え、4時間室温で攪拌する。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水、希塩酸および炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、(2S, 4R) -1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシピロリジン-2-メタノール・p-トルエンスルホン酸エステル 6.0 g を得る。

[0 1 6 6] NMR δ (CDCl₃) ppm: 2.0~2.4 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 3.3~3.7 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.9~4.6 (m, 4H), 4.8~5.1 (m, 2H), 6.88 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.2~7.4 (m, 4H), 7.6~7.8 (m, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 3446, 1693.

〔0167〕

20 (工程3) アミノ前駆体の調製 (-NProc=アジド)

1. (2S, 4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシピロリジン-2-メタノール・p-トルエンスルホン酸エステル 8.7 g (20ミリモル) をジメチルホルムアミド 60 ml に溶かし、ナトリウムアジド 1.56 g の水 (6 ml) 溶液を加え、80℃で一晩攪拌する。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水および食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、粗製の (2S, 4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-アジドメチルピロリジン 5.6 g を得る。収率: 9.2%

【0168】NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.95~2.1 (m, 2H), 3.2~3.8 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.83~4.6 (m, 3H), 5.07 (s, 2H), 6.89 (d, J =8.8Hz, 2H), 7.31 (d, J =8.8Hz, 2H)

IR ν (CHCl₃) cm^{-1} : 3420, 2100, 1689.

【0169】2. 得られた (2S, 4R) -1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-アジドメチルピロリジン 5.57 g (18.18ミリモル) をメタノール 30 ml に溶かし、5% パラジウム炭素 560 mg とギ酸アンモニウム 2.3 g を加え、45℃で 2 時間攪拌する。反応液にジクロルメタン 50 ml を加え、触媒を濾去後、減圧濃縮する。残渣をジクロルメタン-エーテル混液から再結晶させ、エーテルで洗浄することにより、(2S, 4R) -1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-アミノメチルピロリジン・ギ酸塩 4.28 g を得る。収率: 72%。

[0 1 7 0] NMR δ (CDCl₃-CD₃OD) ppm: 1.6~1.82(m, 1H), 2.1~2.3(m, 1H), 2.7~3.7(m, 4H), 3.81(s, 3H), 4.1~4.4(m, 2H), 5.04(s, 2H), 6.88(d, J=8.8Hz,

2H), 7.28(d, J=8.8Hz, 2H), 8.47(s, 1H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 3678, 3412, 1678, 1602.

【0171】(工程4)アミノ前駆体の調製および脱フタリル・スルファモイル化(-NProc=フタルイミド)

1. (2S, 4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシピロリジン-2-メタノール・p-トルエンスルホン酸エステル 2.4 g (5.5.1ミリモル)をジメチルホルムアミド 2.00 mlに溶かし、フタルイミドカリウム 15.3 g を加え、80℃で4時間攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し、水および食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル=1:2)で精製することにより、(2S, 4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-フタルイミドメチルピロリジン 1.81 g を得る。収率: 80%。

【0172】NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.9~2.2(m, 2H), 3.4~4.05(m, 5H), 3.80(s, 3H), 4.3~4.6(m, 2H), 4.8~5.1(m, 2H), 6.83(d, J=8.2Hz, 2H), 7.25(d, J=8.2Hz, 2H), 7.6~7.9(m, 4H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 3458, 1773, 1712.

【0173】2. (2S, 4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-フタルイミドメチルピロリジン 5.13 g (12.5ミリモル)をジクロルメタン 1.5 mlとメタノール 5.0 mlとの混液に溶かし、ヒドラジン-水和物 1.0 mlを加え、2時間加熱還流した後、減圧濃縮する。残渣をジクロルメタンで薄め、不溶物を濾去後、食塩水で洗浄する。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、(2S, 4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-アミノメチルピロリジンを主成分とする残渣を得る。

【0174】3. 上記残渣をジクロルメタン 7.0 mlに溶かし、-70℃でトリエチルアミン 4.6 mlと塩化トリエチルシリル 3.7 mlとを加え、20分間攪拌後、トリエチルアミン 5.5 mlと1M塩化スルファモイルのジクロルメタン溶液 3.4 mlとを加え、15分間攪拌する。反応液を希塩酸で洗浄し、メタノール 5.0 mlを加え、氷冷下に4N塩酸 3.3 mlを加え、攪拌後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加える。有機層を分取し、水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、粗製の(2S, 4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-スルファモイルアミノメチルピロリジン 3.96 g を得る。

【0175】NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.8~2.25(m, 2H), 3~4.5(m, 7H), 3.79(s, 3H), 5.03(s, 2H), 5.2~5.8(m, 2H), 6.08(br s, 1H), 6.87(d, J=8.8Hz, 2H), 7.29(d, J=8.8Hz, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 3456, 1689.

【0176】(工程5)メシリ化

工程4で得られた粗製の(2S, 4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-スルファモイルアミノメチルピロリジン 1.8 g (5ミリモル)をジクロルメタン 2.0 mlに溶かし、-70℃でトリエチルアミン 0.77 mlと塩化メタンスルホニル 0.39 mlとを加え、45分間攪拌する。反応液を希塩酸、水および食塩水で順次洗浄し、減圧濃縮することにより、粗製の(2S, 4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシ-2-スルファモイルアミノメチルピロリジン 2.26 gを得る。

【0177】NMR δ (CDCl₃) ppm: 2~2.5(m, 2H), 2.99(s, 3H), 3.0~4.3(m, 5H), 3.79(s, 3H), 4.8~5.3(m, 3H), 5.05(s, 2H), 5.7~5.85(m, 1H), 6.88(d, J=8.8Hz, 2H), 7.29(d, J=8.8Hz, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 3606, 3416, 1690.

【0178】(工程6)アセチル化

工程5で得られた粗製の(2S, 4R)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシ-2-スルファモイルアミノメチルピロリジン 2.26 g をジメチルホルムアミド 1.2 mlに溶かし、チオ酢酸カリウム 1.7 g を加え、60℃で5時間攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し、水および食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル=1:2)で精製することにより、(2S, 4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-アセチルチオ-2-スルファモイルアミノメチルピロリジン 9.71 mgを得る。

【0179】NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.8(br s, 1H), 2.33(s, 3H), 2.4~2.7(m, 1H), 3.1~3.5(m, 3.81(s, 3H), 3.9~4.2(m, 2H), 5.05(s, 2H), 6.89(d, J=8.8Hz, 2H), 7.30(d, J=8.8Hz, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 3414, 3276, 1688.

【0180】(工程7)脱アセチル化

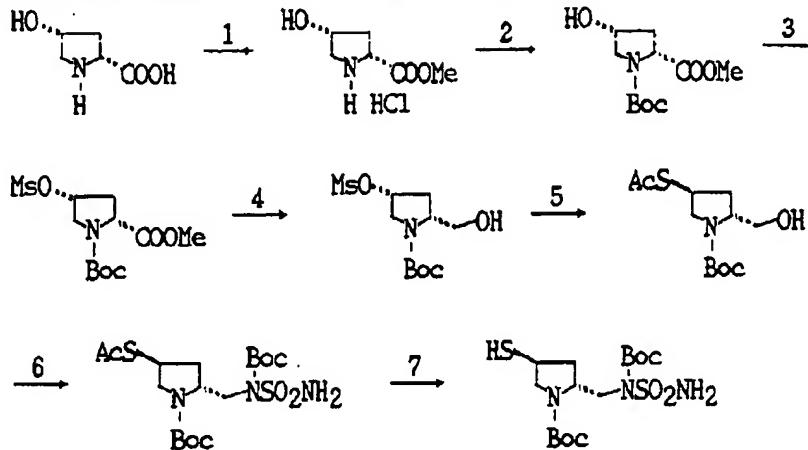
(2S, 4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-アセチルチオ-2-スルファモイルアミノメチルピロリジン 9.82 mg (2.35ミルモル)を、ジクロルメタン 2 mlとメタノール 1.0 mlとの混液に溶かし、氷冷下で、1N水酸化ナトリウム 2.8 mlを加え、15分間攪拌する。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水および食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル=1:2)で精製することにより、(2S, 4S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-メルカブト-2-スルファモイルアミノメチルピロリジン 7.83 mgを得る。収率: 89%。

【0181】NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.6~2.0(m, 2H), 2.4~2.7(m, 1H), 3.1~3.8(m, 4H), 3.81(s, 3H), 3.9~4.2(m, 2H), 4.6~5.0(m, 2H), 5.04(s, 2H), 5.97(br

41

s, 1H), 6.89(d, J=8.6Hz, 2H), 7.30(d, J=8.6Hz, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 3668, 3424, 1683.



【0184】(工程A-1) エステル化

シス-4-ヒドロキシ-D-プロリン 16.46 g (125.5ミリモル) をメタノール 6.6ml に懸濁させ、窒素中、氷冷下、塩化チオニル 9.16 ml (125.5ミリモル) を加え、室温で 30 分間攪拌した後、40°Cで4時間攪拌して反応させることにより、(2R, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルピロリジン塩酸塩の粗結晶 25.74 g を得る。収率：113%。無色結晶。

【0185】NMR δ (D₂O) ppm: 2.3~2.6(m, 2H), 3.33(s, 1H), 3.4~3.5(m, 2H), 3.84(s, 3H), 4.6~4.7(m, 2H).

IR ν (KBr) cm⁻¹: 3320, 2980, 1728.

【0186】(工程A-2) Boc化

(2R, 4R)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルピロリジン塩酸塩 25.64 g (125ミリモル) をジクロルメタン 12.5 ml に懸濁させ、窒素中、氷冷下、トリエチルアミン 19.11 ml (137.5ミリモル) を滴下し、室温で 5 分間攪拌後、ジ-t-ブチルジ炭酸エステル 34.11 g (156.3ミリモル) のジクロルメタン 12.5 ml 溶液を滴下し、室温で 40 分間攪拌して反応させることにより、(2R, 4R)-1-t-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルピロリジン 26.85 g を得る。収率：88%。無色結晶。

【0187】NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.46(d, J=8.4Hz, 9H), 2.0~2.2(m, 1H), 2.2~2.5(m, 1H), 3.4~3.8(m, 2H), 3.79(d, J=3.0Hz, 3H), 4.2~4.5(m, 2H).

IR ν (KBr) cm⁻¹: 3460, 1730, 1680.

【0188】(工程A-3) メシリ化

(2R, 4R)-1-t-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルピロリジン 9.81 g (40ミリモル) をジクロルメタン 4.9 ml に溶かし、窒素中、氷冷下、トリエチルアミン 6.67 ml (48ミリモル) と塩化メタンスルホニル 3.70 ml (48ミリモル) と

40

* 【0182】[ピロリジン誘導体の製造例 7-A]

【0183】

* 【化21】

41

42

を加え 20 分間攪拌して反応させることにより、(2R, 4R)-1-t-ブトキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシ-2-メトキシカルボニルピロリジンの粗油状物 13.05 g を得る。収率：101%。

【0189】NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.46(d, J=9.6Hz, 9H), 2.5(m, 2H), 3.02(s, 3H), 3.76(s, 3H), 3.8(m, 2H), 4.3~4.6(m, 1H), 5.2~5.3(m, 1H).

【0190】(工程A-4) カルボキシ還元

(2R, 4R)-1-t-ブトキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシ-2-メトキシカルボニルピロリジン 1.21 g (34.4ミリモル) をテトラヒドロフラン 3.4 ml とエタノール 5.1 ml との混液に溶かし、窒素中、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム 5.21 g (137.7ミリモル) を加えて、室温で 7.5 分間攪拌して反応させることにより、(2R, 4R)-1-t-ブトキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシピロリジン-2-メタノール 8.47 g を得る。収率：83%。無色結晶。

【0191】NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.48(s, 9H), 1.9~2.2(m, 1H), 2.3~2.5(m, 1H), 3.06(s, 3H), 3.65(dd, J=11.2Hz, J=4.0Hz, 1H), 3.5~3.9(m, 2H), 3.84(dd, J=11.2Hz, J=7.6Hz, 1H), 4.1(m, 1H), 5.2(m, 1H).

IR ν (KBr) cm⁻¹: 3490, 1688.

【0192】(工程A-5) アセチルチオ置換

(2R, 4R)-1-t-ブトキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシピロリジン-2-メタノール (基質) とチオ酢酸カリウム (KSAc) とをジメチルホルムアミド (DMF) に溶かし、表1の条件下 (工程A-5で示される条件下) で攪拌して反応させる。反応液に酢酸エチルおよび冰水を加え、有機層を分取する。これを水酸化ナトリウム水、塩酸、水および饱和食塩水で順次洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、(2R, 4S)-4-アセチルチオ-1-t-ブトキシカルボニルピロ

リジン-2-メタノールを得る。

【0193】NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.47(s, 9H), 2.05(t, 2H), 2.34(s, 3H), 3.0~3.3(m, 1H), 3.40(dd, J=1.6Hz, 1H), 3.5~3.9(m, 3H), 3.9~4.2(m, 2H)。

【0194】(工程A-6) スルファミド基導入

a) N-t-ブトキシカルボニルスルファミドの製造
t-ブタノール4.72ml (50ミリモル) を酢酸エチル100mlに溶かし、-40℃に冷却し、イソシアニ酸クロロスルホニル4.35ml (50ミリモル) を滴加後、-18℃で20分間攪拌する。反応液を-72℃に冷却し、攪拌下でアンモニアガス(2モル)を導入し、温度を10℃迄上昇させつつ50分間攪拌する。反応液に5N塩酸30mlを加え、不溶物を濾去する。有機層を分取し、水および食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。結晶性残渣を酢酸エチル-ヘキサン(1:5)90mlで洗浄し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより、N-t-ブトキシカルボニルスルファミド8.81gを得る。収率: 89%。無色結晶。mp. 130~131℃。

【0195】NMR δ (CD₃SOCD₃) ppm: 1.43(s, 9H), 7.27(s, 2H)。

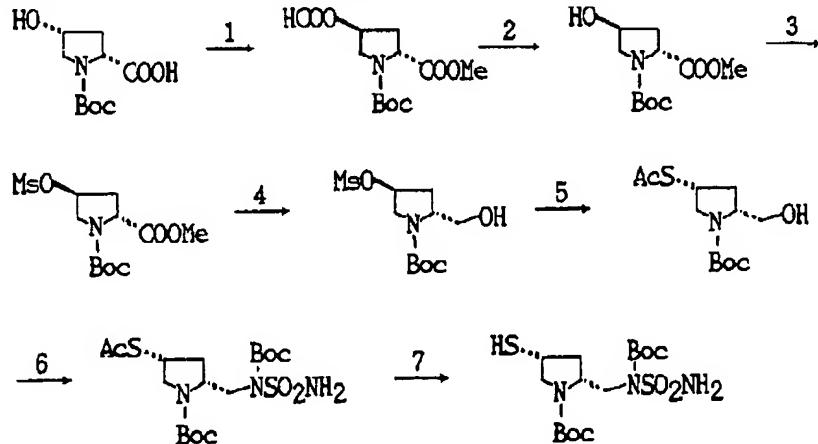
IR ν (Nujol) cm⁻¹: 3360, 3270, 1718, 1548.

元素分析: C₆H₁₂N₂O₄Sとして計算値 C, 30.60; H, 6.17; N, 14.28; S, 16.34.

実験値 C, 30.39; H, 6.11; N, 14.30; S, 16.30。

【0196】b) スルファミド化

(2R, 4S)-4-アセチルチオ-1-t-ブトキシカルボニルピロリジン-2-メタノール(基質)をテトラヒドロフラン(THF)に溶解させ、氷冷下、トリフェニルホスフィン(PPh₃)、N-t-ブトキシカルボニルスルファミド(BSMD)およびアゾジカルボン酸ジエチルエステル(DEAD)を順次加えた後、表2の条件下(工程A-6で示される条件下)で攪拌し、反応させる。反応液にトルエンを加え、濃縮後、トルエンを追加して、析出する結*



【0202】(工程B-1) ホルミルオキシ置換

(2R, 4R)-1-t-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキ

*晶を濾去し、濾液を濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、(2R, 4S)-4-アセチルチオ-1-t-ブトキシカルボニル-2-(N-t-ブトキシカルボニル-N-スルファモイルアミノ)メチルピロリジンを得る。

【0197】NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.41(s, 9H), 1.55(s, 9H), 1.9~2.0(m, 2H), 2.35(s, 3H), 3.32(dd, J=1.4Hz, J=8.2Hz, 1H), 3.6~3.9(m, 3H), 3.9~4.1(m, 1H), 4.5(m, 1H), 6.15(s, 2H).

10 IR ν (KBr) cm⁻¹: 3420, 3320, 1706, 1686, 1666.

【0198】(工程A-7) 脱アセチル化
(2R, 4S)-4-アセチルチオ-1-t-ブトキシカルボニル-2-(N-t-ブトキシカルボニル-N-スルファモイルアミノ)メチルピロリジン(基質)を溶媒に溶かし、4.92Mナトリウムメトキシド(NaOMe)のメタノール溶液を加え、表3の条件下(工程A-7で示される条件下)で攪拌して反応させる。この反応液に水を加え、水層を分取し、トルエンを加えて氷冷下で濃塩酸を加え、攪拌する。有機層を分取し、水と飽和食塩水で順次洗い、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮することにより、(2R, 4S)-1-t-ブトキシカルボニル-2-(N-t-ブトキシカルボニル-N-スルファモイルアミノ)メチル-4-メルカプトピロリジンを得る。mp. 90.0~91.5℃。

【0199】NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.43(s, 9H), 1.52(s, 9H), 1.72(d, J=7.0Hz, 1H), 1.9~2.0(m, 2H), 3.2~3.8(m, 5H), 4.5(m, 1H), 6.11(s, 2H).

IR ν (KBr) cm⁻¹: 3220, 1698, 1683.

元素分析:

C₁₅H₂₂O₆N₂S₂として計算値 C: 43.78, H: 7.10, N: 10.21, S: 15.58.

実験値 C: 43.55, H: 7.11, N: 10.37, S: 15.75.

【0200】[ピロリジン誘導体の製造例7-B]

【0201】

【化22】

シ-2-メトキシカルボニルピロリジン2.45g (10ミリモル)をテトラヒドロフラン10mlに溶かし、窒素

中、氷冷下、ギ酸4.53μl(1.2ミリモル)、トリフェニルホスフィン3.15g(1.2ミリモル)およびアゾジカルボン酸ジエチルエステル1.89ml(1.2ミリモル)を順次加え、同温で30分間攪拌して反応させることにより、(2R,4S)-1-t-ブトキシカルボニル-4-ホルミルオキシ-2-メトキシカルボニルピロリジン2.17gを得る。收率:79%。無色油。

【0203】NMR δ(CDCl₃) ppm: 1.44(d, J=7.8Hz, 9H), 2.1~2.6(m, 2H), 3.5~3.9(m, 5H), 4.4(m, 1H), 5.4(m, 1H), 8.0(s, 1H)。

【0204】(工程B-2) 脱ホルミル化

(2R,4S)-1-t-ブトキシカルボニル-4-ホルミルオキシ-2-メトキシカルボニルピロリジン2.08g(7.6ミリモル)をメタノール21.0mlに溶かし、氷冷下、1N水酸化ナトリウム水溶液7.6mlを加え、同温で25分間攪拌して反応させることにより、(2R,4S)-1-t-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルピロリジン1.86gを得る。收率:100%。無色油。

【0205】NMR δ(CDCl₃) ppm: 1.44(d, J=9.2Hz, 9H), 1.9~2.4(m, 2H), 3.4~3.7(m, 2H), 3.74(s, 3H), 4.3~4.6(m, 2H)。

【0206】(工程B-3) メシリ化

(2R,4S)-1-t-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルピロリジン3.17g(1.2.9ミリモル)をジクロルメタン1.6mlに溶かし、窒素中、氷冷下、トリエチルアミン2.15ml(15.5ミリモル)と塩化メタンスルホニル1.19ml(15.5ミリモル)とを加え30分間攪拌して反応させることにより、(2R,4S)-1-t-ブトキシカルボニル-4-メタノスルホニルオキシ-2-メトキシカルボニルピロリジンの油状物4.13gを得る。收率:99%。

【0207】NMR δ(CDCl₃) ppm: 1.46(d, J=8.4Hz, 9H), 2.3(m, 1H), 2.5~2.8(m, 1H), 3.08(s, 3H), 3.8~4.0(m, 5H), 4.3~4.6(m, 1H), 5.3(m, 1H)。

【0208】(工程B-4) カルボキシ還元

(2R,4S)-1-t-ブトキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシ-2-メトキシカルボニルピロリジン3.96g(1.2.2ミリモル)をテトラヒドロフラン1.2mlとエタノール1.8mlとの混液に溶かし、窒素中、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム1.85g(4.8.8ミリモル)を加えて、室温で45分間攪拌して反応させることにより、(2R,4S)-1-t-ブトキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシピロリジン-2-メタノール2.97gを得る。收率:83%。無色結晶。mp. 9.5~9.6℃。

【0209】NMR δ(CDCl₃) ppm: 1.49(s, 9H), 1.7~2.1(m, 1H), 2.3~2.5(m, 1H), 3.06(s, 3H), 3.4~3.7(m, 2H), 3.7~4.0(m, 2H), 4.0~4.3(m, 1H), 5.2(m,

IR ν(KBr) cm⁻¹: 3400, 3420, 1648。

【0210】(工程B-5) アセチルチオ置換
(2R,4S)-1-t-ブトキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシピロリジン-2-メタノール(基質)、製造例7-Aの工程A-5に準じて、表1の条件下(工程B-5で示される条件下)で反応させ、アセチルチオ置換を行うことにより、(2R,4R)-4-アセチルチオ-1-t-ブトキシカルボニルピロリジン-2-メタノールを得る。

【0211】NMR δ(CDCl₃) ppm: 1.47(s, 9H), 2.34(s, 3H), 2.4~3.2(m, 2H), 3.58~4.1(m, 6H)。

IR ν(CHCl₃) cm⁻¹: 3380, 1690。

【0212】(工程B-6) スルファミド基導入
製造例7-Aの工程A-6, a項と同様に、N-t-ブトキシカルボニルスルファミドを調製する。(2R,4R)-4-アセチルチオ-1-t-ブトキシカルボニルピロリジン-2-メタノール(基質)を、このN-t-ブトキシカルボニルスルファミドと、製造例7-Aの工程A-6, b項に準じて、表2の条件下(工程B-6で示される条件下)で反応させ、スルファミド化することにより、(2R,4R)-4-アセチルチオ-1-t-ブトキシカルボニル-2-(N-t-ブトキシカルボニル-N-スルファモイルアミノ)メチルピロリジンを得る。

【0213】NMR δ(CDCl₃) ppm: 1.43(s, 9H), 1.53(s, 9H), 2.34(s, 3H), 2.5(m, 1H), 3.15(dd, J=12.2Hz, J=6.2Hz, 1H), 3.58(dd, J=14.8Hz, J=3.2Hz, 1H), 3.8~4.1(m, 2H), 4.16(dd, J=12.2Hz, J=7.8Hz, 1H), 4.4~4.7(m, 1H), 6.11(s, 2H)。

IR ν(CHCl₃) cm⁻¹: 3360, 3200, 1710, 1688。

【0214】(工程B-7) 脱アセチル化

(2R,4R)-4-アセチルチオ-1-t-ブトキシカルボニル-2-(N-t-ブトキシカルボニル-N-スルファモイルアミノ)メチルピロリジン(基質)を、製造例7-Aの工程A-7に準じて、表3の条件下(工程B-7で示される条件下)で反応させ、脱アセチル化することにより、(2R,4R)-1-t-ブトキシカルボニル-2-(N-t-ブトキシカルボニル-N-スルファモイルアミノ)メチル-4-メルカプトピロリジンを得る。mp. 9.2~9.3℃。

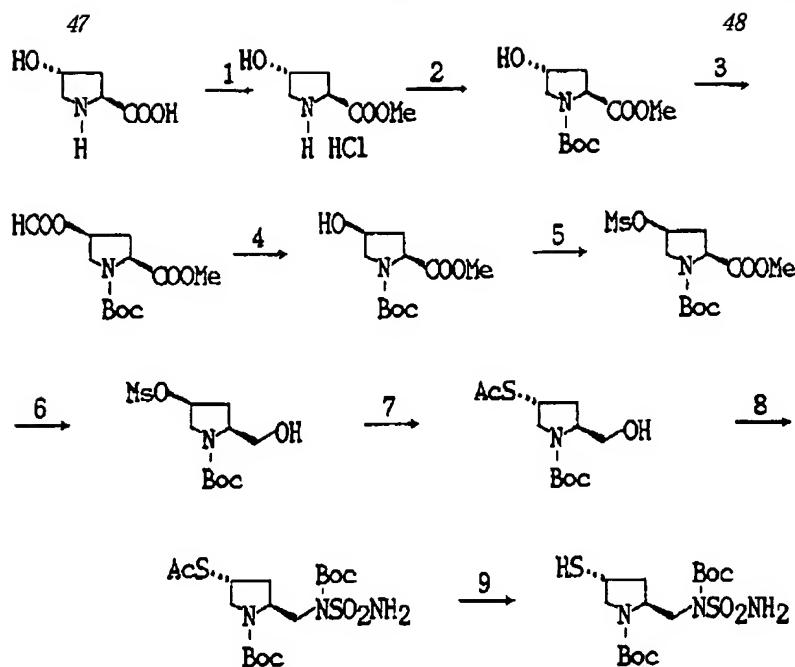
【0215】NMR δ(CDCl₃) ppm: 1.2~1.5(m, 1H), 1.42(s, 9H), 1.54(s, 9H), 1.82(d, J=6.2Hz, 1H), 2.5~2.7(m, 1H), 4.09, 3.05(ABX, J=12.0Hz, J=7.4Hz, J=8.2Hz, 2H), 4.06, 3.62(ABX, J=15.0Hz, J=10.8Hz, J=3.2Hz, 2H), 4.2~4.6(m, 1H), 6.08(s, 2H)。

IR ν(CHCl₃) cm⁻¹: 3380, 3220, 1718, 1680。

【0216】[ピロリジン誘導体の製造例7-C]

【0217】

【化23】



【0218】(工程C-1) エステル化

トランス-4-ヒドロキシ-L-プロリン 200 g (1.5
25モル) をメタノール 800 ml に懸濁させ、窒素中、
氷冷下、アセチルクロリド 163 ml (2.288モル)
を滴下し、室温にしてチオニルクロリド 55.7 ml (0.
763モル) を加え、40°Cで4時間攪拌して反応させ
ることにより、(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メト
キシカルボニルピロリジン塩酸塩 244.27 g を得る。
収率: 88%。無色結晶。

【0219】NMR δ (D₂O) ppm: 1.8~2.0(m, 1H), 2.0
~2.2(m, 1H), 2.9~3.1(m, 1H), 3.17(dd, J=12.6Hz,
J=3.6Hz, 1H), 3.49(s, 3H), 4.2~4.4(m, 2H).

IR ν (KBr) cm⁻¹: 3380, 3330, 2695, 2960, 1742.

30

【0220】(工程C-2) Boc化

(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル
ピロリジン塩酸塩 12.71 g (70ミリモル) をジク
ロルメタン 70 ml に懸濁し、窒素中、氷冷下、トリエチ
ルアミン 10.7 ml (77ミリモル) を滴下し、室温で
5分間攪拌後、ジ-t-ブチルジ炭酸エステル 19.10
g (87.5ミリモル) のジクロルメタン 7.2 ml 溶液を
滴下し、室温で45分間攪拌して反応させることにより、
(2S,4R)-1-t-ブトキシカルボニル-4-ヒド
ロキシ-2-メトキシカルボニルピロリジン 14.06 g
40 得る。収率: 82%。無色油。

【0221】NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.44(d, J=9.6Hz, 9
H), 1.9~2.4(m, 3H), 3.4~3.7(m, 2H), 3.74(s, 3H),
4.3~4.6(m, 2H).

【0222】(工程C-3) ホルミルオキシ基による置
換

(2S,4R)-1-t-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキ
シ-2-メトキシカルボニルピロリジン 7.36 g (30
ミリモル) をテトラヒドロフラン 30 ml に溶かし、窒素
中、氷冷下、辛酸 1.36 ml (36ミリモル)、および
50

トリフェニルホスフィン 9.44 g (36ミリモル) と
アゾジカルボン酸ジエチルエステル 5.67 ml (36ミ
リモル) を順次加え、同温で40分間攪拌して反応させ
ることにより、(2S,4S)-1-t-ブトキシカルボニ
ル-4-ホルミルオキシ-2-メトキシカルボニルピロリジ
ン 5.38 g を得る。収率: 66%。無色結晶。

【0223】NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.45(d, J=8.6Hz, 9
H), 2.2~2.4(m, 1H), 2.4~2.7(m, 1H), 3.5~3.9(m, 2
H), 3.75(s, 3H), 4.3~4.6(m, 1H), 5.3~5.5(m, 1H),
7.98(s, 1H).

IR ν (KBr) cm⁻¹: 3420, 1748, 1712, 1681.

【0224】(工程C-4) 脱ホルミル化

(2S,4S)-1-t-ブトキシカルボニル-4-ホルミ
ルオキシ-2-メトキシカルボニルピロリジン 5.12 g
(18.7ミリモル) をメタノール 51.0 ml に溶かし、
氷冷下、1N水酸化ナトリウム水溶液 18.7 ml を加
え、同温で20分間攪拌して反応させることにより、
(2S,4S)-1-t-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキ
シ-2-メトキシカルボニルピロリジン 4.09 g を得
る。収率: 89%。無色結晶。

【0225】NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.44(d, J=8.2Hz, 9
H), 2.0~2.2(m, 1H), 2.2~2.5(m, 1H), 3.2~3.8(m, 3
H), 3.79(d, J=2.8Hz, 3H), 4.2~4.5(m, 2H).

IR ν (KBr) cm⁻¹: 3460, 1728, 1677.

【0226】(工程C-5) メシリ化

製造例7-Aの工程A-3に準じ、(2S,4S)-1-t
-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカル
ボニルピロリジンをジクロルメタン中、窒素中、氷冷
下、トリエチルアミンと塩化メタンスルホニルとでメシ
ル化することにより、(2S,4S)-1-t-ブトキシカル
ボニル-4-メタンスルホニルオキシ-2-メトキシカル
ボニルピロリジンを得る。mp. 90.0~91.5°C。

【0227】(工程C-6) カルボキシ還元

製造例7-Aの工程A-4に準じ、(2S,4S)-1-t-ブトキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシ-2-メトキシカルボニルピロリジンを反応させ、カルボキシ還元を行うことにより、(2S,4S)-1-t-ブトキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシピロリジン-2-メタノールを得る。

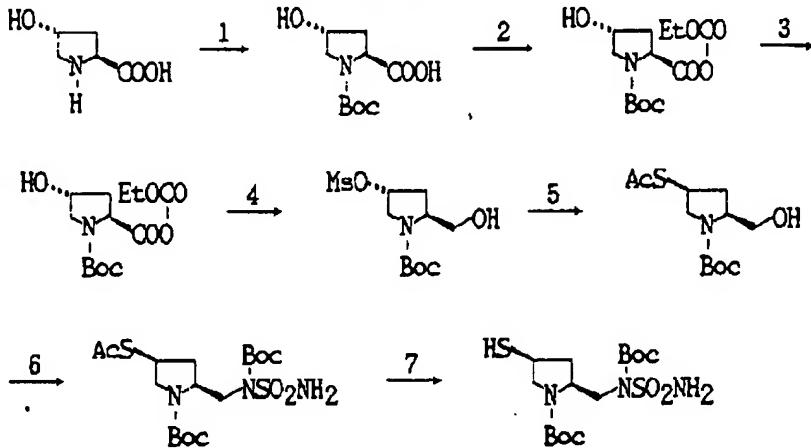
【0228】(工程C-7)アセチルチオ置換

(2S,4S)-1-t-ブトキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシピロリジン-2-メタノール(基質)を、
製造例7-Aの工程A-5に準じて、表1の条件下(工程C-7で示される条件下)で反応させ、アセチルチオ置換を行うことにより、(2S,4R)-4-アセチルチオ-1-t-ブトキシカルボニルピロリジン-2-メタノールを得る。

【0229】NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.47(s, 9H), 2.05(t, 2H), 2.34(s, 3H), 3.0~3.3(m, 1H), 3.40(dd, J=1.6Hz, J=5.2Hz, 1H), 3.5~3.9(m, 3H), 3.9~4.2(m, 2H)。

【0230】(工程C-8)スルファミド基導入

製造例7-Aの工程A-6, a項と同様にN-t-ブトキシカルボニルスルファミドを調整する。(2S,4R)-4-アセチルチオ-1-t-ブトキシカルボニルピロリジン-2-メタノール(基質)を、このN-t-ブトキシカルボニルスルファミドと、製造例7-Aの工程A-6, b項に準じて、表2の条件下(工程C-8で示される条件下)で反応させ、スルファミド化することにより、(2*



【0236】(工程D-1) N-Boc化

トランス-4-ヒドロキシ-L-プロリン5.0g(0.381モル)をメタノール25.0mlに懸濁させ、-20℃に冷却下、4N水酸化ナトリウム95.4ml(0.381モル)とジ-t-ブチルジ炭酸エステル91.6g(0.42モル)のメタノール(5.5ml)溶液とを加え、それを20℃で3時間攪拌する。反応液を濃縮し、トルエン10.0mlを加え、振盪する。水層を分取し、氷冷下に濃塩酸3.6mlと飽和食塩水10.0mlと酢酸エチル8.0mlとを加える。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣を酢酸エチル

*S, 4R)-4-アセチルチオ-1-t-ブトキシカルボニル-2-(N-t-ブトキシカルボニル-N-スルファモイルアミノ)メチルピロリジンを得る。

【0231】NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.41(s, 9H), 1.55(s, 9H), 1.9~2.0(m, 2H), 2.35(s, 3H), 3.32(dd, J=1.4Hz, J=8.2Hz, 1H), 3.6~3.9(m, 3H), 3.9~4.1(m, 1H), 4.5(m, 1H), 6.15(s, 2H)。

IR ν (KBr) cm⁻¹: 3420, 3320, 1706, 1686, 1666。

【0232】(工程C-9)脱アセチル化

(2S,4R)-4-アセチルチオ-1-t-ブトキシカルボニル-2-(N-t-ブトキシカルボニル-N-スルファモイルアミノ)メチルピロリジン(基質)を、製造例7-Aの工程A-7に準じて、表3の条件下(工程C-9で示される条件下)で反応させ、脱アセチル化することにより、(2S,4R)-1-t-ブトキシカルボニル-2-(N-t-ブトキシカルボニル-N-スルファモイルアミノ)メチル-4-メルカブトピロリジンを得る。mp. 90.0~91.5℃。

【0233】NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.43(s, 9H), 1.52(s, 9H), 1.72(d, J=7.0Hz, 1H), 1.9~2.0(m, 2H), 3.2~3.8(m, 5H), 4.5(m, 1H), 6.11(s, 2H)。

IR ν (KBr) cm⁻¹: 3220, 1698, 1683。

【0234】[ピロリジン誘導体の製造例7-D]

【0235】

【化24】

トルエン混液から結晶化することにより、(2S,4R)-1-t-ブトキシカルボニル-2-カルボキシ-4-ヒドロキシピロリジン84.7gを得る。收率: 96%。無色結晶。mp. 126~128℃。

【0237】NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.43, 1.46(2×s, 9H), 1.95~2.36(m, 2H), 3.36~3.6(m, 2H), 4.23~4.44(m, 2H)。

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 3360, 1735, 1656。

【0238】(工程D-2)カルボキシ活性化

(2S,4R)-1-t-ブトキシカルボニル-2-カルボキシ-4-ヒドロキシピロリジン84.5g(0.365モル)

ル) をジクロルメタン 1.27 リットルにとかし、窒素中-30℃に冷却し、トリエチルアミン 61.1ml (0.438 モル) とクロル炭酸エチル 38.4ml (0.402 モル) とを加えて 40 分間攪拌する。

【0239】 (工程D-3) O-メシル化

(2S, 4R)-1-t-ブトキシカルボニル-2-エトキシカルボニルオキシカルボニル-4-ヒドロキシピロリジンを含む、工程D-2で得られた反応液を-40℃に冷却し、トリエチルアミン 61.1ml (0.438 モル) と塩化メタンスルホニル 31.1ml (0.402 モル) とを加え、40 分間攪拌する。

【0240】 (工程D-4) 還元

(2S, 4R)-1-t-ブトキシカルボニル-2-エトキシカルボニルオキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシピロリジンを含む工程D-3で得られた反応液に臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム 11.8 g (0.0365 モル) と水素化ホウ素ナトリウム 52.5 g (1.35 モル) の水 (5.5ml) 溶液とを加え、-10℃として 1 時間攪拌後、水層に希塩酸を加えて pH 3 に調整する。有機層を分取し、重曹水および水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をトルエン-ヘキサン混合液から結晶化することにより、(2S, 4R)-1-t-ブトキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシピロリジン-2-メタノール 101.3 g を得る。収率: 94%。無色結晶。mp. 9.5~9.6℃。

【0241】 NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.48 (s, 9H), 1.78~2.02 (m, 1H), 2.3~2.48 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.5~3.65 (m, 2H), 3.65~4.0 (m, 2H), 4.03~4.25 (m, 1H), 5.2 (s, 1H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 3460, 1680.

【0242】 (工程D-5) アセチルチオ置換

(2S, 4R)-1-t-ブトキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシピロリジン-2-メタノール (基質) を、上記工程A-5に準じて、表1の条件下で反応させ、アセチルチオ置換を行うことにより、(2S, 4S)-4-アセチルチオ-1-t-ブトキシカルボニルピロリジン-2-メタノールを得る。

【0243】 NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.47 (s, 9H), 2.34 (s, 3H), 2.4~3.2 (m, 2H), 3.58~4.1 (m, 6H). IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 3380, 1690.

【0244】 (工程D-6) スルファミド基導入

製造例7-Aの工程A-6, a項と同様にN-t-ブトキシカルボニルスルファミドを調整する。(2S, 4S)-4-アセチルチオ-1-t-ブトキシカルボニルピロリジン-2-メタノール (基質) を、このN-t-ブトキシカルボニルスルファミドと、製造例7-Aの工程A-6, b項に準じて、表2の条件下 (工程D-6で示される条件下) で反応させ、スルファミド化することにより、(2S, 4S)-4-アセチルチオ-1-t-ブトキシカルボニル-2-(N-t-ブトキシカルボニル-N-スルファモイルアミノ) メチルピロリジンを得る。得られた化合物は、単離せずに工程D-7に用いる。

【0245】 (工程D-7) 脱アセチル化

(2S, 4S)-4-アセチルチオ-1-t-ブトキシカルボニル-2-(N-t-ブトキシカルボニル-N-スルファモイルアミノ) メチルピロリジン (基質) を、製造例7-Aの工程A-7に準じて、表3の条件下 (工程D-7で示される条件下) で反応させ、脱アセチル化することにより、(2S, 4S)-1-t-ブトキシカルボニル-2-(N-t-ブトキシカルボニル-N-スルファモイルアミノ) メチル-4-メルカブトピロリジンを得る。mp. 9.2~9.3℃。

【0246】 NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.2~1.5 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.54 (s, 9H), 1.82 (d, J=6.2Hz, 1H), 2.5~2.7 (m, 1H), 4.09, 3.05 (ABX, J=12.0Hz, J=7.4Hz, J=8.2Hz, 2H), 4.06, 3.62 (ABX, J=15.0Hz, J=10.8Hz, J=3.2Hz, 2H), 4.2~4.6 (m, 1H), 6.08 (s, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 3380, 3220, 1718, 1680.

元素分析:

C₁₅H₂₉N₃O₆S₂ として計算値C, 43.78; H, 7.10; N, 10.21; S, 15.58.

実験値C, 43.64; H, 7.10; N, 10.19; S, 15.34.

【0247】

【表1】

アセチルチオ置換反応

工程	KSAC 当量 ^{a)}	DMF 容量 ^{b)}	温度 °C	時間 分	収率 %
A-5	1.55	× 20	70	90	75
B-5	1.20	× 5	70	300	81
C-7	1.30	× 10	65	105	70
D-5	1.30	× 10	65	225	86

a)基質に対するモル比

b)基質の重量 (g) に対する溶媒の容量 (ml) の倍率

【0248】

* * * 【表2】
スルファミド基導入反応

工程	THF 容量 ^{c)}	PPh ₃ 当量 ^{d)}	BSMD 当量 ^{d)}	DEAD 当量 ^{d)}	温度	時間 分	収率 %
A-6	× 20	1.34	1.20	1.30	45°C	150	76
B-6	× 7	1.50	1.66	1.50	0°C	300	84
C-8	× 10	1.28	1.50	1.30	室温	240	82
D-6	× 11	1.18	1.50	1.20	室温	180	— ^{e)}

c)基質の重量 (g) に対する溶媒の容量 (ml) の倍率

d)各々、基質に対するモル比

e)測定せず

【0249】

【表3】

脱アセチル化反応

工程	NaOMe 当量 ^{f)}	溶媒 ^{g)} 容量 ^{h)}	温度 °C	時間 分	収率 %
A-7	1.5	× 15	-40	120	72
B-7	2.0	× 5	-10	60	70
C-9	3.0	× 4	-35	30	85
D-7	3.0	× 11	-35	30	69

f) 基質に対するモル比

g) A-7、B-7、C-9についてはジクロルメタンを用い、

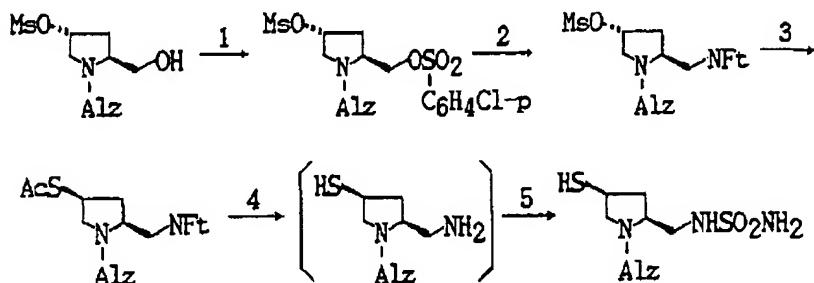
D-7についてはトルエンを用いた。

h) 基質の重量 (g) に対する溶媒の容量 (ml) の倍率

【0250】 [ピロリジン誘導体の製造例 8]

*【化25】

【0251】



【0252】 (工程1) p-クロロベンゼンスルホニル化

(2S, 4R) -1-アリルオキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシピロリジン-2-メタノール 13.4 g (50ミリモル) をジクロルメタン 50ml に溶かし、窒素中、室温で p-クロロベンゼンスルホニルクロリド 1 2.66 g (60ミリモル) を加えた後、トリエチルアミン 8.69 ml (62.5ミリモル) のジクロルメタン溶液 (10ml) を滴下し、室温で一晩攪拌する。反応液を重曹水と飽和食塩水とで順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィー (トルエン-酢酸エチル) で精製することにより、粗製 (2S, 4R) -1-アリルオキシカルボニル-2-p-クロロベンゼンスルホニルオキシメチル-4-メタンスルホニルオキシピロリジン 23.73 g を油状物として得る。収率: 105%。

【0253】 NMR δ (CDCl₃) ppm: 2.2-2.6 (m, 2H), 3.0 4 (s, 3H), 3.58 (dd, J=5.0Hz, J=11.4Hz, 1H), 3.8-4.0 (m, 1H), 4.1-4.3 (m, 3H), 4.5 (m, 3H), 5.1-5.4 (m, 3H), 5.7-6.0 (m, 1H)。

【0254】 (工程2) フタルイミド化

(2S, 4R) -1-アリルオキシカルボニル-2-p-クロロベンゼンスルホニルオキシメチル-4-メタンスルホニルオキシピロリジン 23.7 g (約50ミリモル) をジメチルホルムアミド 50ml に溶かし、窒素中、フタルイミドカリウム 10.2 g (55ミリモル) を加え、60 °Cで3.5時間攪拌する。この反応液を氷水 (500ml) と酢酸エチル (500ml) との混液に攪拌下に注入する。有機層を水で4回と飽和食塩水で順次洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をn-ヘキサン-トルエンで結晶化し、結晶性不溶物を濾取し、シリカゲルクロマトグラフィー (トルエン-酢酸エチル) で精製することにより、粗製の (2S, 4R) -1-アリルオキシカルボニル-2-フタルイミドメチル-4-メタンスルホニルオキシピロリジン 12.41 g を得る。収率: 61%。無色油状物質。

【0255】 (工程3) アセチルチオ化

(2S, 4R) -1-アリルオキシカルボニル-2-フタルイミドメチル-4-メタンスルホニルオキシピロリジン 1 50 2.4 g (30.46ミリモル) と90%チオ酢酸カリウ

ム 5.22 g (45.69ミリモル) とをジメチルホルムアミド 130 ml に溶かし、60℃で4時間加熱攪拌する。この反応液を酢酸エチル 200 ml と氷水 200 ml とで薄める。有機層を分取し、水で3回と飽和食塩水とで順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、粗製の (2S, 4S) -4-アセチルチオ-1-アリルオキシカルボニル-2-フタルイミドメチルピロリジン 9.33 g を得る。収率：81%。

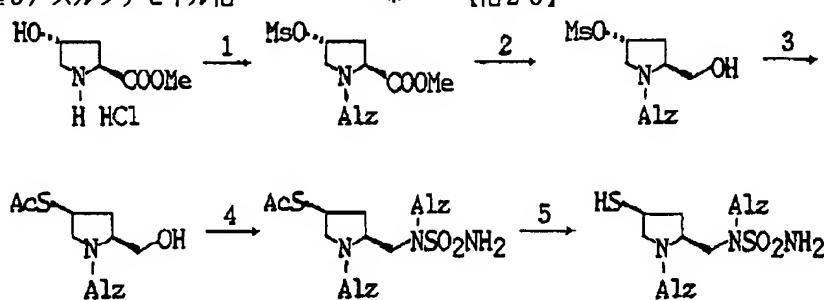
【0256】 NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.7-1.9 (m, 1H), 2.3-3 (s, 3H), 2.4-2.7 (m, 1H), 3.25 (dd, J=6.8Hz, J=11.4Hz, 1H), 3.7-4.0 (m, 2H), 4.0-4.2 (m, 2H), 4.3-4.6 (m, 3H), 5.0-5.3 (m, 2H), 5.7-5.9 (m, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.85 (m, 2H)。

【0257】

(工程4) 脱フタリル化および脱アセチル化

粗製の (2S, 4S) -1-アセチルチオ-1-アリルオキシカルボニル-2-フタルイミドメチルピロリジン 5.61 g (14.90ミリモル) をジクロルメタン 5.4 ml とメタノール 5.4 ml に溶かし、ヒドラジン-水和物 2.17 ml (44.7ミリモル) を加え、60℃で4時間加熱攪拌する。反応液中の不溶物を濾去し、不溶物をジクロルメタン 7.0 ml で洗浄し、この洗浄液を濾液を合併する。これを濃縮することにより、粗製の (2S, 4S) -2-アミノメチル-1-アリルオキシカルボニル-4-メルカブトピロリジン 2.80 g を得る。収率：68%。油状物質。

【0258】 (工程5) スルファモイル化



【0262】 (工程1) N-保護化およびO-メシリ化

(2S, 4R) -4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルピロリジン塩酸塩 17.0 g (100ミリモル) をジクロルメタン 200 ml に懸濁し、窒素中、氷冷下、トリエチルアミン 29.2 ml (210ミリモル) を滴下し、混合物を室温で5分間攪拌後、クロロギ酸アリルエステル 11.2 ml (100ミリモル) のジクロルメタン 20 ml 溶液を滴加し、室温で一時間攪拌後、水 250 ml で薄める。有機層を分取し、水と飽和食塩水とで順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、油状の (2S, 4R) -1-アリルオキシカルボニル-4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルピロリジン 21.82 g を得る。これをジクロルメタン 100 ml に溶かし、

* (2S, 4S) -2-アミノメチル-1-アリルオキシカルボニル-4-メルカブトピロリジン 2.80 g (約13.14ミリモル) のジクロルメタン 66 ml 溶液に -50℃ でトリエチルアミン 4.02 ml (28.91ミリモル) とトリメチルクロロシラン 3.76 ml (28.91ミリモル) とを 15 分間をかけて滴下し、同温で 20 分間攪拌する。反応液に -70℃ でトリエチルアミン 0.92 ml (6.57ミリモル) を加え、塩化スルファモイル (19.37ミリモル) のジクロルメタン (6.8 ml) 溶液を 20 分間かけて滴下し、30分間攪拌する。反応液に -50℃ で再びトリエチルアミン 3.84 ml (27.59ミリモル) を 1 時間にわたって滴下する。反応液を同温で一晩放置後、減圧濃縮する。残留する油状物をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製することにより、(2S, 4S) -1-アリルオキシカルボニル-2-(スルファモイルアミノ)メチル-4-メルカブトピロリジン 2.64 g を得る。収率：68%。白色粉末。

【0259】 NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.4-1.6 (m, 1H), 1.83 (d, J=6.2Hz, 1H), 2.5-2.7 (m, 1H), 3.11 (dd, J=8.2Hz, J=11.6Hz, 1H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.71 (dd, J=2.9Hz, J=15.2Hz, 1H), 4.13 (dd, J=7.3Hz, J=11.7Hz, 1H), 4.16 (dd, J=10.3Hz, J=14.9Hz, 1H), 4.3-4.6 (m, 3H), 4.7 (m, 2H), 5.2-5.4 (m, 4H), 5.8-6.0 (m, 2H), 6.0 (m, 2H)。

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 1684, 1158。

【0260】 [ピロリジン誘導体の製造例9]

【0261】

【化26】

窒素中、氷冷下、トリエチルアミン 16.7 ml (120ミリモル) と塩化メタンスルホニル 9.2 ml (120ミリモル) とを加え、10分間攪拌する。反応液を重曹水と飽和食塩水とで順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィー (トルエン-酢酸エチル) で精製することにより、(2S, 4R) -1-アリルオキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシ-2-メトキシカルボニルピロリジン 27.62 g を油状物として得る。収率：90%。

【0263】 NMR δ (CDCl₃) ppm: 2.2-2.4 (m, 1H), 2.2-2.5 (m, 1H), 2.5-2.8 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.74 & 3.77 (2×s, 3H), 3.8-4.0 (m, 2H), 4.4-4.7 (m, 3H), 5.2-5.4 (m, 3H), 5.8-6.0 (m, 1H)。

【0264】(工程2) メチロール化

(2S, 4R)-1-アリルオキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシ-2-メトキシカルボニルピロリジン 27.12 g (74.0ミリモル) をテトラヒドロフラン (94 ml) とエタノール (140 ml) との混液に溶かし、室素中、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム 12 g (31.7ミリモル) を加え、室温で4時間攪拌する。反応液に氷冷下に濃硫酸 8.8 ml (158.4ミリモル) を滴下する。反応液を約半容まで減圧濃縮し、酢酸エチル 100 ml と氷水 100 ml を加える。有機層を分取し、重曹水と飽和食塩水とで順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、(2S, 4R)-1-アリルオキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシピロリジン-2-メタノール 19.33 g を得る。収率：77%。無色油状物質。

【0265】NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.9-2.1 (m, 1H), 2.3-2.5 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.5-3.7 (m, 2H), 3.7-4.1 (m, 2H), 4.1-4.3 (m, 1H), 4.6 (m, 2H), 5.2-5.4 (m, 3H), 5.8-6.1 (m, 1H)。

【0266】(工程3) アセチルチオ化

(2S, 4R)-1-アリルオキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシピロリジン-2-メタノール 19.32 g (69.17ミリモル) と90%チオ酢酸カリウム 10.73 g (89.9ミリモル) とをジメチルホルムアミド 21.7 ml に溶かし、65℃で5時間加熱攪拌する。反応液に酢酸エチル 200 ml と氷水 200 ml を加える。有機層を分取し、0.05 N水酸化ナトリウム水溶液、0.1 N塩酸、水、および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、(2S, 4S)-4-アセチルチオ-1-アリルオキシカルボニルピロリジン-2-メタノール 15.34 g を得る。収率：90%。

【0267】NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.5-1.7 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.4-2.6 (m, 1H), 3.19 (dd, J=8.0Hz, J=11.5 Hz, 1H), 3.6-3.8 (m, 2H), 3.8-4.0 (m, 1H), 4.0-4.2 (m, 2H), 4.6 (m, 2H), 5.2-5.4 (m, 2H), 5.8-6.1 (m, 1H)。

【0268】(工程4) スルファミド化

(2S, 4S)-4-アセチルチオ-1-アリルオキシカルボニルピロリジン-2-メタノール 8.02 g (約30ミリモル) を酢酸エチル 83 ml に溶かし、氷冷下、トリフ

エニルホスフィン 9.44 g (13.6ミリモル)、N-アリルオキシカルボニルスルファミド 3.12 g (15.9ミリモル) およびアゾジカルボン酸ジエチルエステル 5.67 ml (36ミリモル) を順次加え、氷冷下で55分間攪拌した後、室温で4時間攪拌する。この反応液をトルエン 60 ml で薄め、濃縮後、トルエン 60 ml を追加して、析出する結晶を濾去し、その濾液を濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、(2S, 4S)-4-アセチルチオ-1-アリルオキシカルボニル-2-(N-スルファモイル-N-アリルオキシカルボニルアミノ)メチルピロリジン 6.74 g を得る。収率：55%。無色油状物質。

【0269】NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.5-1.7 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.5-2.7 (m, 1H), 3.19 (dd, J=6.3Hz, J=11.5 Hz, 1H), 3.68 (dd, J=3.8Hz, J=14.5Hz, 1H), 3.9-4.3 (m, 3H), 4.3-4.7 (m, 5H), 5.2-5.4 (m, 4H), 5.8-6.1 (m, 4H)。

【0270】(工程5) 脱アセチル化

(2S, 4S)-4-アセチルチオ-1-アリルオキシカルボニル-2-(N-スルファモイル-N-アリルオキシカルボニルアミノ)メチルピロリジン 6.70 g (16.4ミリモル) をトルエン 50 ml に溶かし、-30℃で4.92 Mナトリウムメトキシドのメタノール溶液 5.0 ml (24.7ミリモル) を加え、30分間攪拌後、水 55 ml で薄める。水層を分取し、トルエン 50 ml で薄め、氷冷下にて濃塩酸 2.3 ml で酸性化した後、攪拌する。有機層を分取し、水と飽和食塩水とで順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残留油状物をシリカゲルクロマトグラフィー (トルエン-酢酸エチル) で精製することにより、(2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-2-(N-スルファモイル-N-アリルオキシカルボニルアミノ)メチル-4-メルカプトピロリジン 4.89 g を得る。収率：78%。無色油状物。

【0271】NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.5-1.7 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.5-2.7 (m, 1H), 3.19 (dd, J=6.3Hz, J=11.5 Hz, 1H), 3.68 (dd, J=3.8Hz, J=14.5Hz, 1H), 3.9-4.3 (m, 3H), 4.3-4.7 (m, 5H), 5.2-5.4 (m, 4H), 5.8-6.1 (m, 4H)。

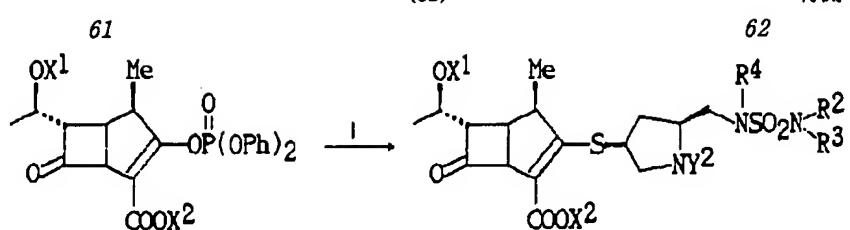
IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 1718, 1684, 1179, 1160。

【0272】〔実施例〕

【0273】

【化27】

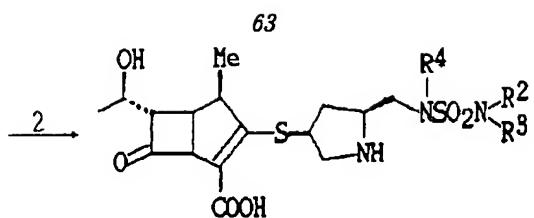
(32)



実施例	X ¹	X ²	Y ²	R ⁴ -NSO ₂ N(R ²)R ³
1	H	PMB	Boc	-NHSO ₂ NH ₂
2	H	PNB	Pnz	-NHSO ₂ NH ₂
3	H	PMB	Pnz	-NHSO ₂ N(H) _{Pnz}
4	H	PMB	Pnz	-NHSO ₂ N(Me) _{Pnz}
5	H	PMB	Pnz	-NHSO ₂ N(Me) ₂
6	SiMe ₃	CHPh ₂	Boc	-N _{Boc} SO ₂ NH ₂
7	H	PMB	Pnz	-NHSO ₂ NHCH ₂ CH ₂ OH
8	H	PMB	Pnz	-N _{Pnz} NPnz
9	H	PMB	Pnz	-N _{Pnz} NPnz

【0274】

【化28】



実施例	R^4 $\text{NSO}_2\text{N}(\text{R}^3)\text{R}^2$
1	$-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$
2	$-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$
3	$-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$
4	$-\text{NHSO}_2\text{NHMe}$
5	$-\text{NHSO}_2\text{N}(\text{Me})_2$
6	$-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$
7	$-\text{NHSO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
8	
9	

【0275】〔実施例1〕

(3S, 5S)-ビロリジルチオカルバペネム誘導体の合成1

(工程1) ビロリジルチオ化

(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-オキソ-1-メチル-1-カルバペナム-3-カルボン酸p-メトキシベンジルエステル1.45gをアセトニトリル1.5mlに溶かし、-25℃でジフェニル燐酸塩化物0.953mlとジイソプロピルエチルアミン0.872mlとを順次加え、室温で1時間攪拌する。次いで、氷冷下で、2-スルファモイルアミノメチル-1-t-ブトキカルボニル-4-メルカプトビロリジン1.69gとジイソプロピルエチルアミン0.945mlとを加え、22時間攪拌する。反応液に1N塩酸1.5mlを加え、酢酸エチ

ルで希釈する。有機層を分取し、水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮する。残渣を10%含水シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[(3S, 5S)-5-スルファモイルアミノメチル-1-t-ブトキカルボニルビロリジン-3-イル]チオ-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸p-メトキシベンジルエステル1.61gを得る。収率：60%。淡黄色泡状物。

10 【0276】NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.25(d, J=7.2Hz, 3H), 1.32(d, J=6.4Hz, 3H), 1.47(s, 9H), 1.75~2.0(m, 1H), 2.4~2.65(m, 1H), 2.61(br s, 4H), 3.1~3.7(m, 6H), 3.81(s, 3H), 3.75~4.25(m, 4H), 5.19, 5.25(ABq, J=12.1Hz, 2H), 6.89(d, J=8.6Hz, 2H), 7.39(d, J=8.6Hz, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 3400, 3290, 1770, 1682.

【0277】(工程2) 脱保護
(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[(3S, 5S)-5-スルファモイルアミノメチル-1-t-ブトキカルボニル-1-ビロリジン-3-イル]チオ-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸p-メトキシベンジルエステル1.083gをジクロルメタン16.5ml、アニソール1.52mlおよびニトロメタン3.1mlの混液に溶かし、窒素気流中、-60℃で1.0M塩化アルミニウムのニトロメタン溶液12.93mlを滴加する。徐々に-40℃まで昇温しながら2時間攪拌する。反応液を酢酸ナトリウム3.18gの水24ml溶液中に注ぎ、エーテルおよびエーテル-石油エーテル混液で順次洗浄した後、スチレン-ジビニルベンゼン共重合体樹脂カラムクロマトグラフィーで脱塩・精製し、目的画分を凍結乾燥することにより、(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[(3S, 5S)-5-スルファモイルアミノメチル-1-ビロリジン-3-イル]チオ-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸0.429gを得る。収率：67%。淡黄色泡状物。

【0278】NMR δ (D₂O) ppm: 1.22(d, J=7.2Hz, 3H), 1.27(d, J=6.3Hz, 3H), 1.64~1.82(m, 1H), 2.62~2.80(m, 1H), 3.26~3.59(m, 5H), 3.63~3.76(m, 1H), 3.84~4.10(m, 2H), 4.16~4.29(m, 2H).

IR ν (KBr) cm⁻¹: 3400, 1750.

MIC(μg/ml): 黄色ブドウ球菌3626株: 25、溶血性連鎖球菌C203株: <0.003.

【0279】〔実施例2〕
(3S, 5S)-ビロリジルチオカルバペネム誘導体の合成2

(工程1) ビロリジルチオ化
(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-ジフェノキシホスホリルオキシ-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸p-ニトロベンジルエ

ステル 3.04 g (5.12ミリモル) をアセトニトリル 30 ml に溶かし、氷冷下、ジイソプロピルエチルアミン 1.16 ml (1.3当量) と 2-スルファモイルアミノメチル-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-4-メルカブトピロリジン 2.4 g (1.2当量) のアセトニトリル 20 ml 溶液とを加え、氷冷下で 140 分間攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン: 酢酸エチル) で精製することにより、(1R, 5S, 6S) -6- [(1R) -1-ヒドロキシエチル] -2- [(3S, 5S) -5-スルファモイルアミノメチル-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルピロリジン-3-イル] チオ-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル 3.35 g を得る。収率: 89%。

【0280】 NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.28 (d, J=7Hz, 3H), 1.37 (d, J=6Hz, 3H), 4.68 (s, 2H), 5.22, 5.50 (ABq, J=14Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 7.52 (d, J=9Hz, 2H), 7.65 (d, J=9Hz, 2H), 8.21 (d, J=2.5Hz, 2H), 8.26 (d, J=2.5Hz, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 1773, 1720, 1704.

【0281】 (工程2) 脱保護

(1R, 5S, 6S) -6- [(1R) -1-ヒドロキシエチル] -2- [(3S, 5S) -5-スルファモイルアミノメチル-1-p-ニトロベンジルオキシカルボニルピロリジン-3-イル] チオ-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル 3 g を、テトラヒドロフラン 60 ml と 0.1M-MES 緩衝液 (pH 7.0) との混液に溶かし、10% パラジウム炭 2 g を加え、常圧で水素気流中、4時間振り混ぜる。反応液を濾過して触媒を除き、酢酸エチルで洗って中性物質を除いたのち、濃縮する。残留した水溶液をスチレン-ジビニルベンゼン共重合体樹脂カラムクロマトグラフィーで精製し、5~10% エタノール水溶出部を凍結乾燥することにより、実施例1の生成物と同じ (1R, 5S, 6S) -6- [(1R) -1-ヒドロキシエチル] -2- [(3S, 5S) -5-スルファモイルアミノメチル-1-ピロリジン-3-イル] チオ-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸 1.42 g を得る。収率: 84.8%。

【0282】 (実施例3)

(3S, 5S) -ピロリジルチオカルバペネム誘導体の合成3

(工程1) ピロリジルチオ化

(1R, 5S, 6S) -6- [(1R) -1-ヒドロキシエチル] -2-ジフェノキシホスホリルオキシ-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステル 1ミリモルをアセトニトリル 10 ml に溶解させ、氷冷下、ジイソプロピルエチルアミン 1.2ミリモルと、2-p-メトキシベンジルオキシカルボニルスルファモイルアミノメチル-1-p-メトキシベンジルオキシ

カルボニル-4-メルカブトピロリジン 1ミリモルとを加え、一晩放置する。反応液をジクロルメタンで希釈し、希塩酸、水、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で順次洗浄し、乾燥後、濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、(1R, 5S, 6S) -6- [(1R) -1-ヒドロキシエチル] -2- [(3S, 5S) -5-p-メトキシベンジルオキシカルボニルスルファモイルアミノメチル-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニルピロリジル-3-イル] チオ-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステルを得る。収率: 50~80%。

【0283】 NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.20 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.34 (d, J=6.1Hz, 3H), 3.79 (s, 9H), 5.00~5.12 (m, 4H), 5.23, 5.15 (ABq, J=14.0Hz, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 3390, 1770, 1740, 1693, 1610.

【0284】 (工程2) 脱保護

(1R, 5S, 6S) -6- [(1R) -1-ヒドロキシエチル] -2- [(3S, 5S) -5-p-メトキシベンジルオキシカルボニルスルファモイルアミノメチル-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニルピロリジル-3-イル] チオ-1-

メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステル 1ミリモルをジクロルメタン 20 ml に溶かし、-40°Cでアニソール 10ミリモルと 2M 塩化アルミニウムのニトロメタン溶液 3~4 ml を加え、同温度で 1~1.5 時間攪拌する。反応液を酢酸ナトリウム 1.9~2.5ミリモルの水 (100 ml) 溶液中に注ぎ、ジクロルメタンで洗浄し、中性物質を除去する。水層をスチレン-ジビニルベンゼン共重合体樹脂カラムクロマトグラフィーで精製し、溶出部を凍結乾燥することにより、実施例1の生成物と同じ (1R, 5S, 6S) -6- [(1R) -1-ヒドロキシエチル] -2- [(3S, 5S) -5-スルファモイルアミノメチル-1-ピロリジン-3-イル] チオ-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸を得る。収率: 60~70%。

【0285】 (実施例4)

(3S, 5S) -ピロリジルチオカルバペネム誘導体の合成4

(工程1) ピロリジルチオ化

(1R, 5S, 6S) -6- [(1R) -1-ヒドロキシエチル] -2-ジフェノキシホスホリルオキシ-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステル 700 mg をアセトニトリル 4 ml に溶かし、-30°Cでジイソプロピルエチルアミン 1.82 μ l と、1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-メルカブト-2-(N-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-N-メチルスルファモイルアミノメチル) ピロリジン 4.01 mg とを含むアセトニトリル 3 ml を加え、氷冷下、90 分間攪拌する。反応液を酢酸エチル-希塩酸混液に注ぎ、酢酸エチル層を分取する。有機層を水、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウム

で乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル=1:2)で精製することにより、(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[(3S, 5S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-5-(N-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-N-メチルスルファモイルアミノメチル)ピロリジン-3-イル]チオ-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸p-メトキシベンジルエステル51.2mgを得る。

【0286】NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.22(d, J=7.0Hz, 3H), 1.34(d, J=6.4Hz, 3H), 1.6~1.9(m, 1H), 2.25~2.5(m, 1H), 3~3.6(m, 7H), 3.778(s, 3H), 3.783(s, 3H), 3.788(s, 3H), 5.05(s, 2H), 5.13(s, 2H), 5.2(ABq, J=12Hz, 2H), 6.3~6.5(m, 1H), 6.8~7.0(m, 6H), 7.2~7.4(m, 6H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 1767, 1697.

【0287】(工程2) 脱保護

(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[(3S, 5S)-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-5-(N-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-N-メチルスルファモイルアミノメチル)ピロリジン-3-イル]チオ-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸p-メトキシベンジルエステル61.0mgをジクロルメタン6mlとニトロメタン2mlとアニソール4mlとの混液に溶かし、-40℃で攪拌下、2M塩化アルミニウムのニトロメタン溶液2.6ml(7.5当量)を加え、-35±5℃で1時間30分攪拌する。反応液を酢酸ナトリウム1.34gを含む水20mlとジクロルメタン20mlとの混合物中注ぎ、水層を分取する。水層をスチレン-ジビニルベンゼン共重合体樹脂を用いたカラムクロマトグラフィーにかける。8%エタノールで流出する部分を凍結乾燥することにより、(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[(3S, 5S)-5-N-メチルスルファモイルアミノメチルピロリジン-3-イル]チオ-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸20.6mgを得る。収率68.6%。

【0288】NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.22(d, J=7.0Hz, 3H), 1.27(d, J=6.4Hz, 3H), 1.5~1.8(m, 1H), 2.63(s, 3H), 2.6~2.8(m, 1H), 3.1~3.6(m, 5H), 3.65, 3.72(dd, J=6.6Hz, J=7.6Hz, 1H), 3.8~4.4(m, 4H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 1750, 1585.

MIC γ /ml: 黄色ブドウ球菌3626株: 25、溶血性連鎖球菌C203株: <0.003。

【0289】(実施例5)

(3S, 5S)-ピロリジルチオカルバペネム誘導体の合成5

(工程1) ピロリジルチオ化

(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-ジフェノキシホスホリルオキシ-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸p-メトキシベンジル

エステル1ミリモルをアセトニトリル10mlに溶解させ、氷冷下、ジイソプロピルエチルアミン1.2ミリモルと2-N,N-ジメチルスルファモイルアミノメチル-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-メルカプトピロリジン1ミリモルとを加え、一晩放置する。反応液をジクロルメタンで希釈し、希塩酸および水で順次洗浄し、乾燥後、濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[(3S, 5S)-5-N,N-ジメチルスルファモイルアミノメチル-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニルピロリジン-3-イル]チオ-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸p-メトキシベンジルエステルを得る。収率: 50~80%。

【0290】NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.22(d, J=7.2Hz, 3H), 1.34(d, J=6.2Hz, 3H), 2.76(s, 6H), 3.79(s, 3H), 3.81(s, 3H), 5.06(s, 2H), 5.24, 5.18(ABq, J=12Hz, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 3390, 1770, 1725, 1690, 1610.

【0291】(工程2) 脱保護

(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[(3S, 5S)-5-N,N-ジメチルスルファモイルアミノメチル-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニルピロリジン-3-イル]チオ-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸p-メトキシベンジルエステル1ミリモルをジクロルメタン20mlに溶かし、-40℃に冷却する。これにアニソール10ミリモルおよび2M塩化アルミニウムのニトロメタン溶液3~4mlを加え、同温で1~1.5時間攪拌する。反応液を酢酸ナトリウム1.9~2.5ミリモルの水100ml溶液に注ぎ、ジクロルメタンで洗浄し、中性物質を除去する。水層をスチレン-ジビニルベンゼン共重合体樹脂カラムクロマトグラフィーで精製し、溶出部を凍結乾燥することにより、(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[(3S, 5S)-5-N,N-ジメチルスルファモイルアミノメチルピロリジン-3-イル]チオ-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸を得る。収率: 60~70%。

【0292】NMR δ (D₂O) ppm: 1.2(d, J=7.4Hz, 3H), 1.28(d, J=6.4Hz, 3H), 1.65~1.80(m, 1H), 2.65~2.80(m, 1H), 2.81(s, 6H), 3.29~3.55(m, 5H), 3.65~3.75(m, 1H), 3.80~4.10(m, 2H), 4.16~4.30(m, 2H).

IR ν (KBr) cm⁻¹: 3400, 1750.

MIC (γ /ml): 黄色ブドウ球菌3626株: 25、溶血性連鎖球菌C203株: <0.003。

【実施例6】

(3S, 5S)-ピロリジルチオカルバペネム誘導体の合成6

(工程1) ピロリジルチオ化

(1R, 5S, 6S)-2-ジフェノキシホスホリルオキシ-

-6- [(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 6.88 g (11ミリモル) をジクロルメタン 70 ml に溶かし、氷冷下、トリメチルクロロシラン 1.81 ml (14.3ミリモル) とトリエチルアミン 1.99 ml (14.3ミリモル) とを加え、25分間攪拌する。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、有機層を水および食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮する。得られた (1R, 5S, 6S)-2-ジフェノキシホスホリルオキシ-1-メチル-6-[(1R)-1-トリメチルシリルオキシエチル]-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸ジフェニルメチルエステルを含む残渣をアセトニトリル 70 ml に溶かし、氷冷下に (2S, 4S)-1-t-ブトキシカルボニル-N-スルファモイルアミノメチル-4-メルカブトピロリジン 5.43 g (13.2ミリモル) とジイソプロピルエチルアミン 2.30 g (13.2ミリモル) とを加え、4.5時間攪拌する。得られた (1R, 5S, 6S)-2-[(3S, 5S)-1-t-ブトキシカルボニル-5-(N-t-ブトキシカルボニル-N-スルファモイルアミノ)メチルピロリジン-3-イル]チオ-1-メチル-6-[(1R)-1-トリメチルシリルオキシエチル]-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸ジフェニルメチルエステルを含む反応液に、1N塩酸 5.5 ml を加え、20分間攪拌後、酢酸エチル 150 ml で薄め、氷水に注ぐ。有機層を分取し、炭酸水素ナトリウム水溶液、水および食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をトルエンから結晶化することにより、(1R, 5S, 6S)-2-[(3S, 5S)-1-t-ブトキシカルボニル-5-(N-t-ブトキシカルボニル-N-スルファモイルアミノ)メチルピロリジン-3-イル]チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 7.53 g を得る。収率：87%。無色結晶。mp. 163～164°C。

【0293】NMR δ (CDCl₃) ppm : 1.27(d, J=7.2Hz, 3H), 1.39(s, 9H), 1.42(s, 9H), 2.45～2.65(m, 1H), 3.1～3.35(m, 2H), 3.28(dd, J=7.2Hz, J=2.6Hz, 1H), 3.5～3.77(m, 2H), 3.9～4.15(m, 2H), 4.26(dd, J=7.0Hz, J=2.6Hz, 1H), 4.2～4.37(m, 1H), 4.45～4.66(m, 1H), 6.07(s, 2H), 6.95(s, 1H), 7.2～7.6(m, 10H). IR ν (CHCl₃) cm⁻¹ : 3385, 3230, 1778, 1715, 1685.

元素分析：

C₃₈H₅₆N₄O₁₀S₂ として計算値 C, 57.99; H, 6.40; N, 7.12; S, 8.15.

実験値 C, 57.87; H, 6.46; N, 6.99; S, 7.93。

【0294】(工程2) 脱保護

塩化アルミニウム 3.20 g (24ミリモル) をアニソール 24 ml とジクロルメタン 24 ml との混液に溶かし、-40°C に冷却下、(1R, 5S, 6S)-2-[(3S,

5S)-1-t-ブトキシカルボニル-5-(N-t-ブトキシカルボニル-N-スルファモイルアミノ)メチルピロリジン-3-イル]チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸ジフェニルメチルエステル 2.36 g (3ミリモル) のジクロルメタン 12 ml 溶液を徐々に滴加後、-25～30°C で 3.5 時間激しく攪拌する。反応液を酢酸ナトリウム 5.91 g (7.2ミリモル) の水 48 ml 溶液中に注ぐ。水層を分取し、ジクロルメタンで洗浄し、残存有機溶媒を減圧下に留去後、ステレン-ジビニルベンゼン共重合体樹脂を用いたカラムクロマトグラフィーにかける。メタノール-水 (1:9) で流出する部分を凍結乾燥することにより、(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[(3S, 5S)-5-スルファモイルアミノメチルピロリジン-3-イル]チオ-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸 910 mg を得る。収率：72%。無色泡状物。

【0295】NMR δ (D₂O) ppm: 1.22(d, J=7.2Hz, 3H), 1.27(d, J=6.3Hz, 3H), 1.64～1.82(m, 1H), 2.62～2.

20 80(m, 1H), 3.26～3.59(m, 5H), 3.63～3.76(m, 1H), 3.84～4.10(m, 2H), 4.16～4.29(m, 2H).

IR ν (KBr) cm⁻¹ : 3400, 1750.

MIC (γ /ml) : 黄色ブドウ球菌 3626 株 : 25.

血中濃度 マウス静注 15 分後 (γ /ml) : 9.8.

尿中回収率 マウス静注 (%) : 36.3.

【0296】〔実施例7〕

(3S, 5S)-ピロリジルチオカルバペネム誘導体の合成7

(工程1) ピロリジルチオ化

(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-2-オキソ-1-カルバペナム-3-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステル 277 mg をアセトニトリル 4 ml に溶かし、氷冷下、ジフェニル磷酸塩化物 19.8 μ l およびジイソプロピルエチルアミン 166 μ l を順次加え、室温で 1 時間攪拌する。得られた (1R, 5S, 6S)-2-ジフェノキシホスホリルオキシ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステルを含む反応液に氷冷下、(2S, 4S)-2-[(2-ヒドロキシエチル)スルファモイルアミノメチル-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-4-メルカブトピロリジン 344 mg とジイソプロピルエチルアミン 166 μ l とを加え、同温で 2 時間攪拌する。反応液を酢酸エチルで薄め、水、希塩酸、水、炭酸水素ナトリウム水溶液および水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[(3S, 5S)-5-(2-ヒドロキシエチル)スルファモイルアミノメチル-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニルピロリジン

3-イル] チオ-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸p-メトキシベンジルエステル 1.56 mgを得る。収率: 26%。

【0297】NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.22(d, J=7.0Hz, 3H), 1.34(d, J=6.2Hz, 3H), 3.79(s, 3H), 3.80(s, 3H), 5.05(s, 2H), 5.17, 5.24(ABq, J=12.2Hz, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 1775, 1690.

【0298】(工程2) 脱保護

(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[(3S, 5S)-5-(2-ヒドロキシエチル)スルファモイルアミノメチル-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニルピロリジン-3-イル]チオ-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸p-メトキシベンジルエステル 1.48 mgをジクロルメタン3mlとニトロメタン7.50 μ lとの混液に溶かし、窒素中、-40°Cでアニソール2.58 μ lと1.0M塩化アルミニウムのニトロメタン溶液1.8mlとを加え、同温で1.5時間攪拌する。反応液を、酢酸ナトリウム4.54 mgの水8ml溶液中に注ぎ、エーテル-ヘキサン混液で洗浄する。水層を4mlまで減圧濃縮後、スチレン-ジビニルベンゼン共重合体樹脂カラムクロマトグラフィーで精製することにより、(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[(3S, 5S)-5-(2-ヒドロキシエチル)スルファモイルアミノメチルピロリジン-3-イル]チオ-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸4.2 mgを得る。収率: 46%。

【0299】NMR δ (D₂O) ppm: 1.21(d, J=7.4Hz, 3H), 1.28(d, J=6.4Hz, 3H), 1.66~1.81(m, 1H), 2.66~2.81(m, 1H), 3.15(t, J=5.6Hz, 2H), 3.32~3.54(m, 5H), 3.65~3.75(m, 3H), 3.87~4.07(m, 2H), 4.18~4.27(m, 2H).

IR ν (KBr) cm⁻¹: 3400, 1750.

血中濃度 マウス静注15分後 (γ /ml): 29.3。

【0300】(実施例8)

(3S, 5S)-ピロリジルチオカルバペネム誘導体の合成8

(工程1) ピロリジルチオ化

(1R, 5S, 6S)-2-ジフェノキシホスホリルオキシ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸p-メトキシベンジルエステル 4.56 mgをアセトニトリル3mlに溶かし、氷冷下、ジイソプロピルエチルアミン1.65 μ lと(2S, 4S)-2-(1, 1-ジオキソ-2-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-1, 2, 5-チアジアゾリジン-5-イル)メチル-4-メルカブト-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニルピロリジン4.45 mgとを加え、0°Cで一晩放置する。反応液を酢酸エチルで薄め、水、希塩酸および水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、(1R, 5S, 6S)-2-[(3S, 5S)-

5-(1, 1-ジオキソ-2-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-1, 2, 5-チアジアゾリジン-5-イル)メチル-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニルピロリジン-3-イル]チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸p-メトキシベンジルエステル 5.10 mgを得る。収率: 72%。

【0301】NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.22(d, J=7.4Hz, 3H), 1.34(d, J=6.2Hz, 3H), 5.04(s, 2H), 5.23(s, 2H), 5.18, 5.24(ABq, J=11.9Hz, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 1773, 1735, 1700.

【0302】(工程2) 脱保護

(1R, 5S, 6S)-2-[(3S, 5S)-5-(1, 1-ジオキソ-2-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-1, 2, 5-チアジアゾリジン-5-イル)メチル-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニルピロリジン-3-イル]チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸p-メトキシベンジルエステル 5.00 mgをジクロルメタン8mlとニトロメタン3mlとの混液に溶かし、窒素中、-40°Cでアニソール7.29 μ lと1.0M塩化アルミニウムのニトロメタン溶液5.03 mlとを加え、同温で1.5時間攪拌する。反応液を酢酸ナトリウム1.28 gの水5.0 ml溶液中に注ぎ、エーテル-ヘキサン混液で洗浄する。水層を約1.5 mlまで減圧濃縮後、スチレン-ジビニルベンゼン共重合体樹脂カラムクロマトグラフィーで精製することにより、(1R, 5S, 6S)-2-[(3S, 5S)-5-(1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゾリジン-2-イル)メチルピロリジン-3-イル]チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸1.80 mgを得る。収率: 72%。

【0303】NMR δ (D₂O) ppm: 1.21(d, J=7.4Hz, 3H), 1.28(d, J=6.4Hz, 3H), 1.68~1.84(m, 1H), 2.71~2.85(m, 1H), 3.28~3.77(m, 10H), 3.94~4.12(m, 2H), 4.17~4.31(m, 2H).

IR ν (KBr) cm⁻¹: 3400, 1750.

MIC (γ /ml): 黄色ブドウ球菌3626株: 25.

血中濃度 マウス静注15分後 (γ /ml): 31.8。

【0304】(実施例9)

(3S, 5S)-ピロリジルチオカルバペネム誘導体の合成9

(工程1) ピロリジルチオ化

(1R, 5S, 6S)-2-ジフェノキシホスホリルオキシ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸p-メトキシベンジルエステル 6.38 mgをアセトニトリル6mlに溶かし、氷冷下、ジイソプロピルエチルアミン2.30 μ lと(2S, 4S)-2-(1, 1-ジオキソ-2-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-1, 2, 6-チアジアゾリジン-6-イル)メチル-4-メルカブト-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニルピロリジン7.00 mg

とを加え、5℃で2時間と室温で1時間攪拌する。反応液を酢酸エチルで薄め、水、希塩酸、水、炭酸水素ナトリウム水溶液および水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、(1R, 5S, 6S)-2-[(3S, 5S)-5-(1, 1-ジオキソ-2-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-1, 2, 6-チアジアジン-6-イル)メチル-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニルピロリジン-3-イル]チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸p-メトキシベンジルエステル640mgを得る。収率: 64%。

【0305】NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.22(d, J=7.4Hz, 3H), 1.34(d, J=6.4Hz, 3H), 5.04(s, 2H), 5.17, 5.25(A, Bq, J=12.3Hz, 2H), 5.19(s, 2H).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 1700, 1770.

【0306】(工程2) 脱保護

(1R, 5S, 6S)-2-[(3S, 5S)-5-(1, 1-ジオキソ-2-p-メトキシベンジルオキシカルボニル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-1, 2, 6-チアジアジン-6-イル)メチル-1-p-メトキシベンジルオキシカルボニルピロリジン-3-イル]チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸p-メトキシベンジルエステル600mgをジクロルメタン9mlとニトロメタン3.5mlとの混液に溶か*

*し、窒素中、-40℃でアニソール861μlと1.0M-塩化アルミニウムのニトロメタン溶液5.94mlとを加え、同温で1.5時間攪拌する。反応液を酢酸ナトリウム1.52gの水50ml溶液中に注ぎ、エーテル-ヘキサン混液で洗浄する。水層を約15mlまで減圧濃縮後、スチレン-ジビニルベンゼン共重合体樹脂カラムクロマトグラフィーで精製することにより、(1R, 5S, 6S)-2-[(3S, 5S)-5-(1, 1-ジオキソ-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-1, 2, 6-チアジアジン-2-イル)メチルピロリジン-3-イル]チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸190mgを得る。収率: 63%。

【0307】NMR δ (D₂O) ppm: 1.20(d, J=7.2Hz, 3H), 1.27(d, J=6.4Hz, 3H), 1.65~1.80(m, 3H), 2.65~2.80(m, 1H), 3.27~3.56(m, 9H), 3.64~3.74(m, 1H), 3.91~4.10(m, 2H), 4.15~4.30(m, 2H).

IR ν (KBr) cm⁻¹: 3400, 1750.

MIC (γ/ml): 黄色ブドウ球菌3626株: 25.

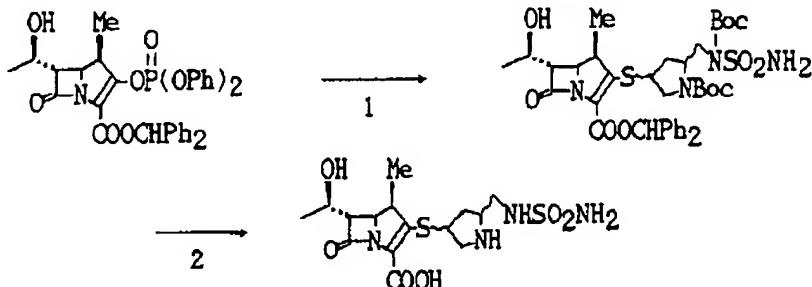
血中濃度 マウス静注15分後 (γ/ml): 28.4.

【0308】[実施例10~12]

(3R, 5R)、(3R, 5S)、および(3S, 5R)-ピロリジルチオカルバペネム誘導体(スルファミド誘導体)の合成

【0309】

【化29】



【0310】(工程1) ピロリジルチオ化

(1R, 5S, 6S)-2-ジフェノキシホスホリルオキシ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸ジフェニルメチルエステル(基質)と1-t-ブトキシカルボニル-2-(N-t-ブトキシカルボニル-N-スルファモイルアミノ)メチル-4-メルカブトピロリジン(Pyld)とをアセトニトリル(MeCN)に溶かし、冰冷下でジイソプロピルエチルアミン(HNPr-i)を滴下後、表4の条件下で攪拌し、反応させる。反応液に酢酸エチルと冰水を加え、有機層を分取

し、水および飽和食塩水で順次洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、(1R, 5S, 6S)-2-[(1-t-ブトキシカルボニル-5-(N-t-ブトキシカルボニル-N-スルファモイルアミノ)メチルピロリジン-3-イル)チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸ジフェニルメチルエステルを得る。

【0311】

【表4】

縮合工程反応

実施例	立体配置 ⁱ⁾ 当量 ^{j)}	Pyld 当量 ^{j)}	HNPr-i 当量 ^{j)}	MeCN 容量 ^{k)}	温度 ℃	時間 分	収率 %
実施例10	3R5R	1.17	1.30	× 7	ice	240	86
実施例11	3R5S	1.20	1.30	× 7	ice	120	88
実施例12	3S5R	1.14	1.27	× 7	ice	270	73

i) ピロリジン環の立体配置

j) 各々、基質に対するモル比

k) 基質の重量 (g) に対する溶媒の容量 (ml) の倍率

【0312】得られたそれぞれの化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0313】(3R, 5R) 異性体。NMR δ (CDCl₃) pp 20
m: 1.26(d, J=7.2Hz, 3H), 1.39(d, J=6.2Hz, 3H), 1.4
3(s, 9H), 1.51(s, 9H), 2.5(m, 1H), 3.1~3.9(m, 6
H), 4.0~4.7(m, 4H), 6.1(m, 1H), 6.98(s, 1H), 7.1
~7.6(m, 10H). IR ν (KBr) cm⁻¹: 3400, 3240, 1770,
1710, 1670.

【0314】(3S, 5R) 異性体。NMR δ (CDCl₃) pp
m: 1.28(d, J=7.0Hz, 3H), 1.36(s, 9H), 1.40(d, J=6.
2Hz, 3H), 1.52(s, 9H), 2.0(m, 1H), 3.2~3.9(m, 7
H), 4.2~4.4(m, 2H), 4.4~4.6(m, 1H), 6.01(s, 2H),
6.94(s, 1H), 7.1~7.6(m, 10H). IR ν (KBr) cm⁻¹: 30
3400, 3240, 1772, 1708, 1682.

【0315】(3R, 5S) 異性体。NMR δ (CDCl₃) pp
m: 1.76(d, J=7.2Hz, 3H), 1.3~1.5(m, 12H), 1.52(s,
9H), 1.9~2.1(m, 1H), 3.2~3.9(m, 7H), 4.1~4.4
(m, 2H), 4.4~4.6(m, 1H), 6.04(s, 2H), 6.94(s, 1H),
7.1~7.6(m, 10H). IR ν (KBr) cm⁻¹: 3420, 1770, 1

710.

【0316】(工程2) 脱保護
(1R, 5S, 6S) -2- [(1-t-ブトキシカルボニル-
5-(N-t-ブトキシカルボニル-N-スルファモイルア
ミノ) メチルピロリジン-3-イル] チオ-6- [(1R)
-1-ヒドロキシエチル] -1-メチル-1-カルバ-2-ペネ
ム-3-カルボン酸ジフェニルメチルエステル (基質) を
ジクロルメタン (DCM) に溶かし、これを空素中、塩化
アルミニウム (AlCl₃) のジクロルメタン (DCM) -アニ
ソール (PhOMe) 混液に滴下後、表5の条件下で攪拌
し、反応させる。反応液に酢酸ナトリウム水溶液を加
え、水層を分取し、ジクロルメタンで洗浄後、スチレン
-ジビニルベンゼン共重合体樹脂カラムクロマトグラフ
イーで精製することにより、(1R, 5S, 6S) -6-
[(1R) -1-ヒドロキシエチル] -2- [5-スルファ
ミドメチルピロリジン-3-イル] チオ-1-メチル-1-カ
ルバ-2-ペネム-3-カルボン酸を得る。

【0317】

【表5】

脱保護反応

実施例	立体配置 ¹⁾	AlCl ₃ 当量 ⁿ⁾	DCM 容量 ⁿ⁾	PhOMe 容量 ⁿ⁾	温度 ℃	時間 分	収率 %
実施例10	3R5R	8.0	×16	×10	-30	300	86
実施例11	3R5S	8.0	×17	×10	-30	150	88
実施例12	3S5R	8.0	×17	×10	-30	150	73

1) ピロリジン環の立体配置

n) 基質に対するモル比

n) 各々、基質の重量 (g) に対する溶媒の容量 (ml) の倍率

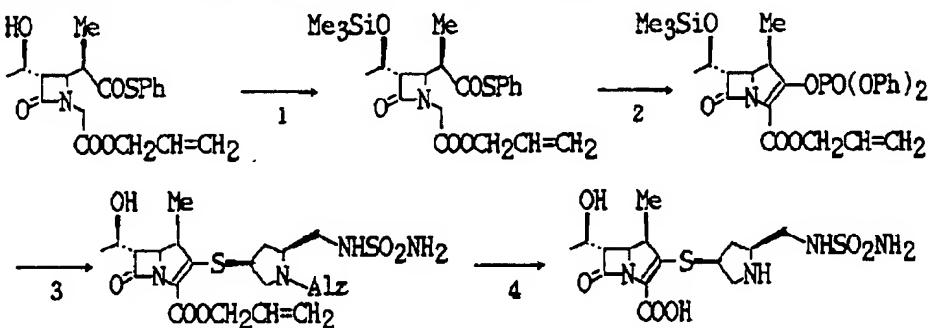
【0318】得られたそれぞれの化合物のスペクトルデータを次に示す。

【0319】(3R, 5R) 异性体。NMR δ (D₂O) ppm: 20.1.18(d, J=7.2Hz, 3H), 1.27(d, J=6.2Hz, 3H), 1.9(m, 1H), 2.7(m, 1H), 3.2~3.6(m, 5H), 3.6~3.8(m, 1H), 3.8~4.1(m, 2H), 4.2(m, 2H). IR ν (KBr) cm⁻¹: 3360, 1750.【0320】(3S, 5R) 异性体。NMR δ (CD₃SOCD₃) ppm: 1.09(d, J=7.0Hz, 3H), 1.14(d, J=6.2Hz, 3H), 1.7~2.0(m, 1H), 1.9~2.2(m, 1H), 2.9(m, 1H), 3.0~3.3(m, 4H), 3.3~3.6(m, 1H), 3.6~3.8(m, 2H), 3.9(m, 1H), 4.1(m, 1H). IR ν (KBr) cm⁻¹: 3340, 176*【0321】(3R, 5S) 异性体。NMR δ (D₂O) ppm: 0.86(d, J=7.4Hz, 3H), 0.93(d, J=6.4Hz, 3H), 2.43(d, J=6.4Hz, 3H), 1.90(dd, J=9.0Hz, J=4.4Hz, 2H), 2.9~3.3(m, 5H), 3.48(dd, J=13.2Hz, J=7.2Hz, 1H), 3.7~3.8(m, 2H), 3.8~4.0(m, 2H), 4.47(DH₂O). IR ν (KBr) cm⁻¹: 3400, 1750, 1585.

【0322】(実施例13) (3S, 5S)-ピロリジルチオカルバペニム誘導体のモノアリルオキシカルボニル中間体を用いた合成

【0323】

【化30】



【0324】(工程1) トリメチルシリル化 (3S, 4S)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-[(1R)-1-フェニルチオカルボニルエチル]-1-アリルオキシカルボニルメチル-2-アゼチジノン 5.04 g (13.35ミリモル) のトルエン40ml溶液にピリジン1.51ml (18.69ミリモル) を添加し、次いで、氷冷下、トリメチルクロロシラン2.26ml (17.36ミリモル) を滴下する。室温で1.5時間攪拌後、水80mlを加え分液し、水層をトルエンで再抽出して合わせた有機層を水(2回)および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。これに

40より、油状残渣として、粗製の(3S, 4S)-3-[(1R)-1-トリメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-フェニルチオカルボニルエチル]-1-アリルオキシカルボニルメチル-2-アゼチジノン 5.614 gを得る。収率94%。

【0325】(工程2) 閉環反応

工程1で得られた粗製の(3S, 4S)-3-[(1R)-1-トリメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-フェニルチオカルボニルエチル]-1-アリルオキシカルボニルメチル-2-アゼチジノン 5.60 g (12.454ミリモル) のテトラヒドロフラン62ml溶液に-60

℃で1M-t-ブトキシカリウムのテトラヒドロフラン溶液24.9ml(24.9ミリモル)を滴下し、10分間攪拌する。同温度でヨードメタン0.48ml(14.94ミリモル)を添加し、20分間攪拌後ジフェニル磷酸クロリド2.73ml(12.45ミリモル)を加え、1時間かけて温度を氷冷温度にまで昇温させる。反応液にトルエン120mlと水120mlを加え分液し、水層をトルエンで再抽出する。有機層を合わせ、これを水(2回)、重曹水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。これにより油状残渣として、粗製の(1R, 5S, 6S)-2-ジフェノキシホスホリオキシ-6-[(1R)-1-トリメチルシリルオキシエチル]-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸アリルエステル3.795gを得る。収率104%。

【0326】IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 3008, 1778, 1722, 1636, 1589, 1489.

NMR δ (CDCl₃) ppm: 0.12(9H, s), 1.19(3H, d, J=7.2Hz), 1.25(3H, d, J=6.2Hz), 3.24(1H, dd, J=3.0Hz, J=6.8Hz), 3.3~3.6(1H, m), 4.11(1H, dd, J=3.0Hz, J=10.2Hz), 4.1~4.3(1H, m), 4.6~4.7(2H, m), 5.1~5.5(2H, m), 5.7~6.0(1H, m), 7.1~7.5(10H, m).

【0327】(工程3) 縮合

工程2で得られた粗製(1R, 5S, 6S)-2-ジフェノキシホスホリオキシ-6-[(1R)-1-トリメチルシリルオキシエチル]-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸アリルエステル2.56g(4.2ミリモル)と(2S, 4S)-1-アリルオキシカルボニル-2-(N-スルファモイルアミノ)メチル-4-メルカブトピロリジン1.48g(5.0ミリモル)とをアセトニトリル13mlに溶かし、氷冷下にジイソプロピルエチルアミン0.95ml(5.46ミリモル)を滴下し、同温で7.5時間攪拌する。反応後、1N塩酸6.3mlで酸性とし、同温度で30分攪拌した後、反応液に酢酸エチル80ml、氷水80mlを加え有機層を分取し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(トルエン-酢酸エチル)で精製することにより、(1R, 5S, 6S)-2-[(3S, 5S)-1-アリルオキシカルボニル-*

10 【0329】(工程4) 脱保護

(1R, 5S, 6S)-2-[(3S, 5S)-1-アリルオキシカルボニル-5-(N-スルファモイルアミノ)メチルピロリジン-3-イル]チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸アリルエステル3.79mg(0.695ミリモル)のアセトン(14ml)溶液に、トリフェニルホスフィン5.5mg(0.21ミリモル)、水素化トリ-n-ブチルスズ0.424ml(1.53ミリモル)を添加し、氷冷下、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム8.1mg(0.07ミリモル)を加える。同温度で45分攪拌し、さらに室温で1時間攪拌後、水35ml、塩化メチレン50mlを加え分液する。水層を塩化メチレンで洗浄後凍結乾燥することにより、(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[(3S, 5S)-5-スルファモイルアミノメチルピロリジン-3-イル]チオ-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸238mgを得る。収率: 82% (HPLC純度85%)。

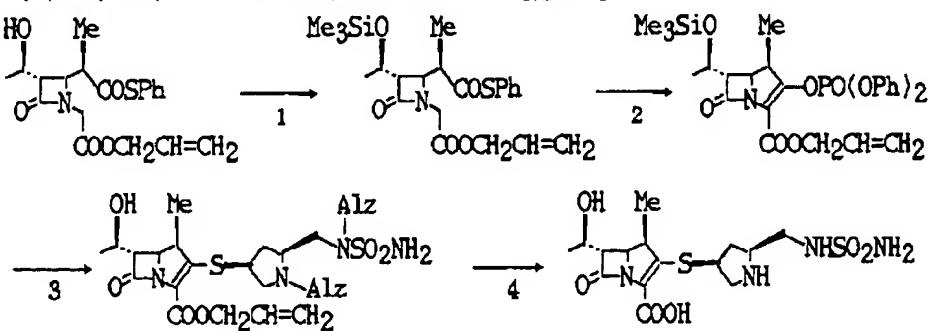
【0330】NMR δ (D₂O) ppm: 1.22(d, J=7.2Hz, 3H), 1.27(d, J=6.3Hz, 3H), 1.64~1.82(m, 1H), 2.62~2.80(m, 1H), 3.25~2.59(m, 5H), 3.63~3.76(m, 1H), 3.84~4.10(m, 2H), 4.16~4.29(m, 2H).

IR ν (KBr) cm⁻¹: 1340, 1750.

【0331】【実施例14】(3S, 5S)-ピロリジルチオカルバペネム誘導体のジアリルオキシカルボニル中間体を用いた合成

【0332】

【化31】



【0333】(工程1) トリメチルシリル化

(3S, 4S)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-[(1R)-1-フェニルチオカルボニルエチル]-50-アリルオキシカルボニルメチル-2-アゼチジノンを、

実施例13の工程1と同様にして、トリメチルシリル化することにより、(3S,4S)-3-[(1R)-1-トリメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-フェニルチオカルボニルエチル]-1-アリルオキシカルボニルメチル-2-アゼチジノンを得る。

【0334】(工程2)閉環反応

工程1で得られた粗製の(3S,4S)-3-[(1R)-1-トリメチルシリルオキシエチル]-4-[(1R)-1-フェニルチオカルボニルエチル]-1-アリルオキシカルボニルメチル-2-アゼチジノンを、実施例13の工程2と同様にして、閉環反応を行うことにより、粗製の(1R,5S,6S)-2-ジフェノキシホスホリルオキシ-6-[(1R)-1-トリメチルシリルオキシエチル]-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸アリルエステルを得る。

【0335】(工程3)縮合

工程2で得られた粗製の(1R,5S,6S)-2-ジフェノキシホスホリルオキシ-6-[(1R)-1-トリメチルシリルオキシエチル]-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸アリルエステル5.05g(8.3ミリモル)と(2S,4S)-1-アリルオキシカルボニル-2-(N-アリルオキシカルボニル-N-スルファモイルアミノ)メチル-4-メルカブトピロリジン3.77g(9.94ミリモル)を用い同様の反応条件で、(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-アリルオキシカルボニル-5-(N-アリルオキシカルボニル-N-スルファモイルアミノ)メチルピロリジン-3-イル]チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸アリルエステル3.65gを得る。収率:70%。

【0336】NMR δ (CDCl₃) ppm: 1.27(3H, d, J=7.2Hz), 1.37(3H, d, J=6.2Hz), 2.5~2.7(1H, m), 3.1~3.3(3H, m), 3.6~3.8(2H, m), 4.0~4.3(4H, m), 4.4~4.9(6H, m), 5.2~5.5(6H, m), 5.7~6.1(5H, m).

IR ν (CHCl₃) cm⁻¹: 1777, 1718, 1686, 1395.

【0337】(工程4)脱保護

実施例13の工程4と全く同様の条件で、(1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-1-アリルオキシカルボニル-5-(N-アリルオキシカルボニル-N-スルファモイルアミノ)メチルピロリジン-3-イル]チオ-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸アリルエステル3.69mg(0.5

86ミリモル)を用い、トリフェニルホスフィン83mg(0.32ミリモル)、水素化トリ-n-ブチルスズ0.64ml(2.3ミリモル)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム122mg(0.11ミリモル)で脱保護すれば、(1R,5S,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[(3S,5S)-5-スルファモイルアミノメチルピロリジン-3-イル]チオ-1-メチル-1-カルバ-2-ペネム-3-カルボン酸206mgを得る。収率:84%(HPLC純度85%)。

【0338】NMR δ (D₂O) ppm: 1.22(d, J=7.2Hz, 3H), 1.27(d, J=6.3Hz, 3H), 1.64~1.82(m, 1H), 2.62~2.80(m, 1H), 3.26~3.59(m, 5H), 3.63~3.76(m, 1H), 3.84~4.10(m, 2H), 4.16~4.29(m, 2H).

IR ν (KBr) cm⁻¹: 3400, 1750.

【0339】

【発明の効果】本発明によれば、このように、広範囲の抗菌スペクトルを有し、グラム陽性菌、およびグラム陰性菌の両者に強い抗菌性を示す新規ピロリジニルチオカルバペネム誘導体および該カルバペネム誘導体を含有する抗菌剤さらに該カルバペネム誘導体を調製する方法が提供される。さらに、このカルバペネム誘導体を調製する中間体である新規ピロリジン誘導体およびその調製方法が提供される。

【0340】本発明のピロリジニルチオカルバペネム誘導体の最小細菌発育阻止濃度および細菌感染症発症予防効果を、メロペネム(特開昭60-233076)およびイミペネム(特開昭55-9090)とそれぞれ比較すると、一般にグラム陽性菌にはメロペネムより強く、グラム陰性菌にはイミペネムより強い。グラム陰性菌の1種である緑膿菌に対してはイミペネム、メロペネムおよびメシレート(特開昭63-179876)に比べてそれぞれ同等または2倍の抗菌力を示す。ウレア(特開昭62-155279)に比較すると、グラム陽性菌には同等または2倍、グラム陰性菌には2倍、緑膿菌には2倍から8倍強い抗菌力を示す。このピロリジニルチオカルバペネム誘導体は生体に対する毒性が従来のカルバペネム誘導体に比べて低い。体内における分解速度が遅いため、長時間にわたり抗菌効果が持続する。さらに従来のカルバペネム誘導体に比べて水溶性の度合が高いためこのカルバペネム誘導体を含有する注射剤として容易に利用され得る。